

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina Dentária



**MÉTODOS TERAPÊUTICOS NO TRATAMENTO DO  
TUMOR ODONTOGÉNICO QUERATOQUÍSTICO:  
ORIENTAÇÃO PARA A PRÁTICA CLÍNICA**

**Tatiana Carvalho Marques dos Santos**

Dissertação

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2013

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina Dentária



**MÉTODOS TERAPÊUTICOS NO TRATAMENTO DO  
TUMOR ODONTOGÉNICO QUERATOQUÍSTICO:  
ORIENTAÇÃO PARA A PRÁTICA CLÍNICA**

**Tatiana Carvalho Marques dos Santos**

Dissertação orientada pelo Doutor Gonçalo Seguro Dias

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

2013

*“O sucesso encoraja-os: eles podem porque  
pensam que podem.”*

Virgílio

# AGRADECIMENTOS

---

Ao Doutor Gonçalo Seguro Dias, pela disponibilidade ao longo destes meses e pelas linhas de orientação que permitiram a realização desta dissertação.

Aos meus pais, pelo amor e apoio incondicionais, e por me mostrarem sempre, que com determinação, ambição e vontade tudo  possível.

 Joana Cruz, Joana Cordeiro, Mafalda Mourato, Mariana Pires e Rita Faria Rebelo, por estarem presentes em todas as ocaes ao longo destes anos, pelo ombro amigo nas tristezas e pela felicidade partilhada nas alegrias e sucessos; amigas de sempre e para sempre.

 Joana Borges Ribeiro, pela amizade e apoio durante esta jornada e por ser a companheira incansável nas horas de estudo.

Ao nosso grupo da tese, pelo incentivo sem igual nestes últimos dias e noites, e por terem tornado estas muitas horas de trabalho em algo fácil e aprazível.

A todos os meus amigos, pelos conselhos sábios ao longo desta jornada.

## RESUMO

---

**Introdução:** O tumor odontogénico queratoquístico (TOQ) é uma lesão odontogénica intraóssea benigna relativamente frequente da cavidade oral. Localmente tem um comportamento agressivo e apresenta elevada propensão para recorrer após o tratamento, o que condiciona o prognóstico desta lesão. As características particulares desta lesão neoplásica têm gerado controvérsias na comunidade científica sobre quais as abordagens cirúrgicas indicadas para o sucesso no tratamento deste tumor.

**Objetivos:** Analisar qual o tratamento ótimo para este tumor, de modo a garantir taxas de sucesso, prevenir futuras recorrências e garantir a qualidade de vida dos pacientes.

**Materiais e métodos:** Foi conduzida uma pesquisa na *Cochrane* - 1 resultado e *PubMed* - 756 resultados. A seleção dos artigos de interesse foi efetuada a partir do resumo e de critérios de inclusão e exclusão. Três artigos entraram na análise final.

**Resultados:** Cento e dezanove lesões foram identificadas (73 homens e 46 mulheres). Vinte e nove tumores encontravam-se na maxila e 91 na mandíbula; os métodos terapêuticos aplicados foram: marsupialização/descompressão, marsupialização seguida de enucleação e terapias adjuvantes (ostectomia periférica e solução de *Carnoy*), enucleação simples, enucleação e aplicação de solução de *Carnoy*, enucleação e ostectomia periférica, enucleação com ostectomia periférica e aplicação de solução de *Carnoy* e ressecção em bloco.

**Discussão e conclusões:** Foi possível verificar que o tratamento do tumor através de enucleação em combinação com terapias adjuvantes está associado a uma menor taxa de recorrência, quando comparado com os TOQ submetidos apenas a enucleação simples. A amostra reduzida de TOQ submetidos a ressecção em bloco e marsupialização seguida de enucleação com terapias adjuvantes não permitiu obter resultados estatisticamente relevantes. São portanto necessários mais estudos com critérios bem definidos, de modo a que seja possível uma análise adequada das taxas de recorrência em função da modalidade de tratamento.

**Palavras-chave:** tumores odontogénicos, queratoquisto odontogénico, tumor odontogénico queratoquístico, tratamento, recorrência.

## ABSTRACT

---

**Background:** The keratocystic odontogenic tumor (KCOT) is a benign intraosseous odontogenic lesion relatively frequent in the oral cavity. It has a locally aggressive behavior and exhibits a high propensity to recur after treatment, which affects the prognosis of this lesion. All the singular characteristics of this neoplastic lesion have originated controversy in the scientific community regarding which are the most indicated surgical approaches for the successful treatment of this tumor.

**Objectives:** To analyze which is the optimal treatment for this tumor, in order to guarantee high success rates of treatment, prevent future recurrences and allow the maintenance of the patients quality of life.

**Materials and methods:** A search was conducted in *Cochrane* -1 result - and in *PubMed* – 756 results. The selection of the articles was based on the abstracts and inclusion and exclusion criteria. Three were considered for the final analysis.

**Results:** One hundred nineteen lesions were identified (73 males and 46 females). Twenty nine tumors were found in maxilla and 91 in mandible; therapeutic methods applied were: marsupialisation/decompression, marsupialisation followed by enucleation and adjunctive therapies (peripheral ostectomy and *Carnoy's* solution), enucleation alone, enucleation and *Carnoy's* solution, enucleation followed by peripheral ostectomy and *Carnoy's* solution and resection.

**Discussion and conclusions:** Treatment by enucleation in combination with adjunctive measures is associated with minor recurrence rates when compared with enucleation alone. The small number of KCOT that were treated with bloc resection didn't allow us to obtain statistically relevant results. Therefore, more studies are necessary, with well established criteria, in order to allow an adequate analysis of the recurrence rates associated with each treatment modality.

**Keywords:** odontogenic tumors, odontogenic keratocyst, keratocystic odontogenic tumor, treatment, recurrence.

## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

---

TOQ – tumor odontogénico queratoquístico

TC – tomografia computadorizada

RMN – ressonância magnética nuclear

p16 – proteína supressão tumoral 16

p53 – proteína de supressão tumoral 53

PTCH – gene supressor tumoral *patched*

MCC – gene supressor tumoral mutado do cancro colorectal

TSLC1 – gene supressor tumoral do cancro dos pulmões

LTAS2 – gene supressor tumoral LTAS2

FHIT – gene supressor tumoral FHIT

SHH – sinalização *Sonic Hedgehog*

BMP – proteína morfogenética do osso

Wnt – sinalização Wnt

HGF – fator de crescimento dos hepatócitos

FGF – fator de crescimento dos fibroblastos

SMO – gene *smoothened*

CK – citoqueratina

PCNA – antígeno nuclear de proliferação celular

Ki-67 – antígeno Ki-67, marcador celular de proliferação celular

AgNORs – Antígeno das regiões coradas organizadoras de nucléolo

EMA – antígeno da membrana epitelial

CMA – antígeno carcinoembrionário

CK10 – citoqueratina 10

IL-1 $\alpha$  – interleucina 1  $\alpha$

IL-6 – interleucina 6

TNF- $\alpha$  – fator tumoral de necrose  $\alpha$

RANKL – receptor ativador do fator nuclear ligando kappa-B

VEGF – fator de crescimento endotelial vascular

PGE<sub>2</sub> – prostaglandina E<sub>2</sub>

COX<sub>2</sub> – ciclooxigenase 2



# ÍNDICE

---

AGRADECIMENTOS .....	I
RESUMO.....	II
ABSTRACT .....	III
LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS .....	IV
1. INTRODUÇÃO .....	- 1 -
1.1 TUMOR ODONTOGÊNICO QUERATOQUÍSTICO .....	- 1 -
1.1.1 Definição.....	- 2 -
1.1.2 Etiologia e patogênese .....	- 2 -
1.1.3 Epidemiologia.....	- 3 -
1.1.4 Características clínicas.....	- 4 -
1.1.5 Aspectos radiográficos .....	- 5 -
1.1.6 Histopatologia.....	- 6 -
1.1.7 Genética .....	- 7 -
1.1.8. Características imunohistoquímicas .....	- 9 -
1.1.9 Malignização.....	- 10 -
1.2 MODALIDADES TERAPÊUTICAS .....	- 10 -
1.2.1 Marsupialização e/ou Descompressão .....	- 11 -
1.2.2 Enucleação .....	- 12 -
1.2.3 Ressecção em bloco.....	- 16 -
1.3 TAXAS DE RECORRÊNCIA .....	- 17 -
2. OBJETIVOS .....	- 18 -
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	- 19 -
4. RESULTADOS .....	- 20 -
4.1 TABELA DE ANÁLISE DE DADOS .....	- 21 -
4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	- 23 -
5. DISCUSSÃO .....	- 24 -

6. CONCLUSÕES .....	- 29 -
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	VI
8. ANEXOS .....	XXIII

# 1. INTRODUÇÃO

---

## 1.1 TUMOR ODONTOGÉNICO QUERATOQUÍSTICO

O termo queratoquisto odontogénico foi utilizado pela primeira vez por Philipsen, em 1956, para descrever todos os quistos que apresentavam queratinização.

Em 1963, Pindborg e Hansen, estabeleceram o primeiro critério histológico, tendo a lesão sido definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) somente em 1971, que considerou os “quistos primordiais” e “queratoquistos odontogénicos” sinónimos na Classificação Internacional de Doenças Tumorais (ICD-O) (Regezi & Sciubba, 1993). As características histológicas foram enfatizadas e começou então a dar-se mais importância à elevada taxa de recorrência desta lesão após tratamento (Bhargava *et al.*, 2012). A definição da OMS foi revista em 1992, com o termo “queratoquisto odontogénico” a ser considerado a nómima preferencial para a designação dos quistos que apresentavam revestimento epitelial queratinizado (Kramer *et al.*, 1992; Sciubba *et al.*, 1999; Philipsen, 2002).

No ano de 2005, a OMS reclassificou a variante paraqueratinizada intraóssea do então queratoquisto odontogénico, que deixou de ser considerado um quisto odontogénico de desenvolvimento e passou a ser referido como uma neoplasia quística benigna (WHO, 2005) (ver ANEXO I).

Esta reclassificação refletiu a necessidade de diferenciar esta lesão dos demais quistos odontogénicos queratinizados, devido às suas características tão particulares: a sua natureza agressiva, capacidade proliferativa epitelial e tendência para a recorrência após tratamento (Tolstunov & Treasure, 2008; Jordan & Speight, 2009; Li, 2011; MacDonald-Jankowski, 2011; Ribeiro Júnior *et al.*, 2012; Sansare *et al.*, 2013).

Diferenças nos mecanismos genéticos e moleculares quando comparados com as outras lesões quísticas dos maxilares sugerem uma origem biológica distinta desta entidade (Mendes *et al.*, 2010a; Sansare *et al.*, 2013). Todas estas características têm mantido o interesse de cirurgiões maxilofaciais, médicos dentistas e patologistas em torno da lesão, que insistem numa investigação ininterrupta na tentativa de encontrar um método terapêutico apropriado, que permita uma melhoria no prognóstico a longo prazo destes pacientes (Blanas *et al.*, 2000; Agaram *et al.*, 2004; Li, 2011; Stoelinga, 2012).

### **1.1.1 Definição**

O tumor odontogénico queratoquístico (TOQ) é atualmente definido como um tumor epitelial odontogénico benigno intraósseo uni ou multiquístico que apresenta um revestimento epitelial estratificado escamoso paraqueratinizado com um comportamento infiltrativo, potencialmente agressivo (Barnes *et al.*, 2005; Jordan & Speight, 2009; MacDonald-Jankowski, 2011; Bhargava *et al.*, 2012; Ribeiro Júnior *et al.*, 2012; Finkelstein *et al.*, 2013; Sansare *et al.*, 2013)

O código morfológico do TOQ no Código Internacional para Doenças Oncológicas (ICD-O) é o 9270/0 (Barnes *et al.*, 2005; Bhargava *et al.*, 2012) (Ver ANEXO I).

Esta lesão encontra-se frequentemente associada a indivíduos com a síndrome de Gorlin-Goltz, ou síndrome do carcinoma do nevus basocelular (Jordan & Speight, 2009; MacDonald-Jankowski, 2011; Ribeiro Júnior *et al.*, 2012; Finkelstein *et al.*, 2013).

Duas variantes são descritas de acordo com a associação a manifestações sistémicas: o tumor queratoquístico solitário (não associado qualquer manifestação sistémica) e o tumor queratoquístico associado a indivíduos com a síndrome de Gorlin-Goltz (Carlson, 2004; Barnes *et al.*, 2005; MacDonald-Jankowski, 2011).

Madras & Lapointe, em 2008, analisaram os fatores preponderantes para a reclassificação desta entidade de quisto para tumor, em que foi possível verificar uma alta capacidade de destruição tecidual local, elevada taxa de recorrência, capacidade de penetração do epitélio no tecido conjuntivo subjacente, presença de figuras mitóticas na camada suprabasal e associação com uma mutação do gene supressor tumoral PTCH, no cromossoma 9q22.3-q31, referido adiante nesta dissertação.

As lesões que apresentam um epitélio ortoqueratinizado, um epitélio com características de ortoqueratinização e paraqueratinização bem como as variantes extraóssea (periférica) e sólida desta entidade continuam a ser designadas como quistos odontogénicos (González-Alva *et al.*, 2008; Bhargava *et al.*, 2012; Sansare *et al.*, 2013).

### **1.1.2 Etiologia e patogénese**

Acredita-se que o TOQ tenha origem no epitélio odontogénico (Barnes *et al.*, 2005). Isto acontece devido aos remanescentes da lâmina dentária que persistem na camada basal da mucosa suprajacente e nos tecidos subepiteliais da lesão, incluído no tecido ósseo, após a finalização do processo de odontogénese (Vedtofte & Prætorius,

1979; Stoelinga, 2003; Barnes *et al.*, 2005; Sharif *et al.*, 2010; Bhargava *et al.*, 2012). Alguns autores advogam ainda que, estas lesões, podem potencialmente formar-se a partir da mucosa oral e invadir o tecido ósseo subjacente (Stoelinga, 2003, 2005).

Atualmente, a teoria mais aceita é que esta neoplasia tenha portanto origem na lâmina dentária ou dos seus remanescentes, o que inclui a lâmina dentária pré-funcional, que está mais frequentemente presente na região posterior dos maxilares, onde a ocorrência da lesão é também mais frequente (Stoelinga, 2005). Estudos recentes demonstram ainda um papel importante do gene PCTH na etiologia deste tumor (Jordan & Speight, 2009; Zecha *et al.*, 2010; Li, 2011; MacDonald-Jankowski, 2011; Titinchi & Nortje, 2012; Sansare *et al.*, 2013).

### 1.1.3 Epidemiologia

Os TOQ são tumores odontogénicos relativamente raros, constituindo cerca de 2% a 11% de todas as lesões maxilares odontogénicas com características quísticas (Grasmuck & Nelson, 2010; Sharif *et al.*, 2010). Podem ocorrer em indivíduos de qualquer idade, contudo a faixa etária entre os 10 e os 40 anos é a mais afetada, com particular incidência na 3ª e 4ª décadas de vida. Alguns autores também referem uma elevada incidência desta neoplasia durante a 2ª década de vida (Brannon, 1976; Meara *et al.*, 1996; Barnes *et al.*, 2005; Chirapathomsakul *et al.*, 2006; Habibi *et al.*, 2007; Jordan & Speight, 2009; Sharif *et al.*, 2010; Li, 2011; Stoelinga, 2012).

Woolgar *et al.*, (1987a) reportou que a idade média para surgimento destas neoplasias em pacientes com a síndrome de Gorlin-Goltz era de 26.2 anos, verificando-se na maioria dos casos situações clínicas de TOQ múltiplos recorrentes. Assim, é possível afirmar que este tumor ocorre em idades inferiores em pacientes que apresentam a síndrome de Gorlin-Goltz, quando comparados com casos de tumores em pacientes não-sindrómicos (Barnes *et al.*, 2005; MacDonald-Jankowski, 2011). Os pacientes sindrómicos representam ainda cerca de 4-5% de todos os casos de TOQ (Li, 2011).

O género masculino é geralmente mais afetado que o género feminino, num *ratio* aproximado de 1.6:1, verificando-se contudo uma variação étnica, com um *ratio* aproximado de 1:1 em pacientes leucodérmicos e um *ratio* de 2:1 em pacientes melanodérmicos (Chirapathomsakul *et al.*, 2006; Shear & Speight, 2007; Sharif *et al.*, 2010; MacDonald-Jankowski, 2011; Finkelstein *et al.*, 2013; Sansare *et al.*, 2013)).

Esta neoplasia benigna pode afetar ambos os maxilares, apresentando, contudo, uma predileção pela mandíbula num *ratio* de 2:1, com ocorrência frequente ao nível da região do terceiro molar com extensão para a porção ascendente do ramo (Browne, 1994; Barnes *et al.*, 2005; MacDonald-Jankowski, 2011; Stoelinga, 2012; Finkelstein *et al.*, 2013; Sansare *et al.*, 2013).

Cerca de 50% de todas os TOQ afetam a região do ramo mandibular, com extensão da lesão no sentido ântero-superior (Browne, 1971; Barnes *et al.*, 2005; Shear & Speight, 2007; Eryilmaz *et al.*, 2009; Jordan & Speight, 2009; Li, 2011; Bhargava *et al.*, 2012; Stoelinga *et al.*, 2012).

Na maxila, o local mais afetado é a nível da região molar (Li, 2011; Stoelinga, 2012). Os pacientes com a síndrome de Gorlin-Goltz não apresentam predileção na localização das lesões, sendo que estas afetam de igual modo a maxila e mandíbula (MacDonald-Jankowski, 2011).

#### **1.1.4 Características clínicas**

A característica clínica mais importante desta neoplasia é o seu potencial para apresentar um comportamento localmente agressivo, bem como a sua taxa de recorrência e a sua tendência para a multiplicidade, particularmente em pacientes com a síndrome de Gorlin-Goltz (Barnes *et al.*, 2005; Jordan & Speight, 2009; MacDonald-Jankowski, 2011). Macroscopicamente aparenta um revestimento fino e friável, frequentemente colapsado e enrugado (Barnes *et al.*, 2005).

Estas lesões caracterizam-se, na maioria dos casos, por lesões assintomáticas, descobertas frequentemente em exames radiográficos de rotina ou aquando da ocorrência de infeção secundária (Jordan & Speight, 2009; Sharif *et al.*, 2010; Li, 2011; MacDonald-Jankowski, 2011; Bhargava *et al.*, 2012; Stoelinga, 2012; Finkelstein *et al.*, 2013).

O TOQ pode tornar-se sintomático quando se verifica uma grande expansão da lesão ou quando uma infeção subjacente está associada. A tumefação é o principal sintoma destes pacientes, seguido de dor, alterações da sensibilidade nervosa, bem como trismus ou celulite (Barnes *et al.*, 2005; Chirapathomsakul *et al.*, 2006; Sharif, 2010; Li, 2011; MacDonald-Jankowski, 2011; Simiyu *et al.*, 2012; Stoelinga, 2012; Zhao *et al.*, 2012; Sansare *et al.*, 2013).

Em 2001, Stoelinga verificou através do estudo de 82 pacientes que a incidência

de tumores assintomáticos era de 37.8%. Os casos com sintomatologia associada a tumefação (20.7%) e inflamação (41.5%), corresponderam à maioria dos casos (Stoelinga, 2001; Neville *et al.*, 2009).

Os tumores de maiores dimensões caracterizam-se geralmente por um extenso envolvimento cortical e das estruturas adjacentes, com tendência para causar perfurações a nível da cortical óssea lingual mandibular, entrando em contacto com os tecidos moles da região (Emerson *et al.*, 1972; Partridge & Towers, 1987; MacDonald-Jankowski, 2011; Stoelinga, 2012, Finkelstein *et al.*, 2013; Sansare *et al.*, 2013). A ocorrência destas lesões na mandíbula pode também causar o desvio do trajeto do nervo dentário inferior (Barnes *et al.*, 2005; Eryilmaz *et al.*, 2009).

Esta neoplasia pode ainda estar associada a dentes impactados, e apresenta potencial para se estender para a base do crânio, órbita ou fossa infratemporal (Chuong *et al.*, 1982; Worral, 1992; Jackson *et al.*, 1993; Browne, 1994; Hsun-Tau, 1998; Jordan & Speight, 2009; MacDonald-Jankowski, 2011; Stathopoulos *et al.*, 2012; Sansare *et al.*, 2013).

### **1.1.5 Aspetos radiográficos**

Radiograficamente os TOQ apresentam-se como lesões radiolúcidas ovóides bem definidas, podendo ser uni ou multiloculares, com limites corticais regulares ou de aparência irregular (Barnes *et al.*, 2005; González-Alva *et al.*, 2008; Sharif *et al.*, 2010; Zecha *et al.*, 2010; Li, 2011; MacDonald-Jankowski, 2011; Bhargava *et al.*, 2012; Buckley *et al.*, 2012; Finkelstein *et al.*, 2013; Sansare *et al.* 2013).

As lesões mandibulares exibem uma aparência radiolúcida que pode envolver o corpo, o ângulo ou o ramo mandibulares, estando geralmente bem demarcadas e com margens irregulares distintas. A possibilidade de apresentarem localizações de aparência difusa ou lesões mandibulares multiloculares podem também acontecer (Barnes *et al.*, 2005; MacDonald-Jankowski, 2011). Tumores maxilares tendem a apresentar dimensões menores, contudo, um envolvimento mais extenso das estruturas adjacentes pode ocorrer comparativamente às lesões mandibulares (Barnes *et al.*, 2005).

Lesões associadas às áreas dentadas da maxila ou mandíbula geralmente não apresentam reabsorção radicular associada, mas têm a capacidade de causar deslocamento dentário (Browne, 1994; Shear & Speight, 2007; MacDonald-Jankowski, 2011; Stoelinga, 2012; Sansare *et al.*, 2013).

Chirapatholsakul *et al.*, (2006), concluiu, através do estudo de 51 casos da neoplasia, que a aparência radiográfica mais comum é a unilocular (72%), com um *ratio* de 2.5:1. Outros estudos referem que o aspeto radiográfico multilocular do tumor é mais prevalente do que quando comparado ao unilocular (van Rensburg *et al.*, 2003; MacDonald-Jankowski & Li, 2010; Li, 2011; Buckley *et al.*, 2012).

As imagens obtidas através da tomografia computadorizada (TC) revelam a posição e características morfológicas do tumor, podendo auxiliar na determinação de perfurações corticais e envolvimento de tecidos moles (van Rensburg *et al.*, 2003; Barnes *et al.*, 2005; Giuliani *et al.*, 2006; Zecha *et al.*, 2010; Brauer *et al.*, 2013). A ressonância magnética (RM) foi ainda considerada como única modalidade não-invasiva que permite a caracterização com precisão da neoplasia, especialmente no período pré operatório (van Rensburg *et al.*, 2003; Barnes *et al.*, 2005; Giuliani *et al.*, 2006; Zecha *et al.*, 2010).

É fundamental compreender que a aparência clínica e radiográfica do TOQ não é considerada patognomónica da lesão, podendo ser semelhante à de outros quistos ou tumores (Li, 2011; MacDonald-Jankowski, 2011; Bhargava *et al.*, 2012). Stoelinga (2001) no seu estudo clínico sobre queratoquistos, define que a maioria dos problemas no diagnóstico destas lesões estão relacionadas com o facto de não haver características clínicas e/ou radiográficas específicas que permitam um diagnóstico inequívoco da mesma, o que vai condicionar o método de tratamento bem como o prognóstico do paciente. O diagnóstico definitivo da neoplasia depende, assim, da análise histológica da lesão (Li, 2011).

### **1.1.6 Histopatologia**

O epitélio de revestimento do tumor é caracterizado como um epitélio estratificado escamoso paraqueratinizado (Barnes *et al.*, 2005; Sharif *et al.*, 2010; MacDonald-Jankowski, 2011; Bhargava *et al.*, 2012; Finkelstein *et al.*, 2013; Sansare *et al.*, 2013). Este epitélio é fino e friável, o que dificulta a sua remoção da cavidade óssea (Jordan & Speight, 2009; Li, 2011). O lúmen da lesão apresenta um material de consistência quística, havendo situações em que também se encontra presente material fluído (MacDonald-Jankowski, 2011, Finkelstein *et al.*, 2013).

Contrariamente ao que se verifica em outras lesões quísticas dos maxilares que expandem devido à pressão osmótica do lúmen da lesão, o TOQ expande devido à



proliferação celular do epitélio do tumor (Jordan & Speight, 2009; Sharif *et al.*, 2010; Wang & Li, 2013).

O crescimento mural do epitélio de revestimento da lesão, bem como a presença de paredes fibrosas, são considerados fatores contribuintes fundamentais para o potencial expansivo e agressivo do tumor (Jordan & Speight, 2009; Mendes *et al.*, 2010a; Wang & Li, 2013). O estroma da lesão pode também contribuir para a agressividade inerente a esta entidade (Wang & Li, 2013).

---

**Critérios histopatológicos de Tumor Odontogénico Queratoquístico (WHO, 2005)**

---

Epitélio estratificado escamoso paraqueratinizado regular, deficiente em cristas epiteliais;

Epitélio apresenta cerca de 5-8 camadas celulares;

Membrana basal bem definida constituída por células prismáticas ou cubóides (que frequentemente apresentam núcleo basófilico com orientação oposta à lâmina basal);

Camadas paraqueratóticas apresentam com regularidade uma superfície enrugada;

Quantidades variáveis de queratina descamada no lúmen da lesão é um achado histológico comum;

Figuras mitóticas muitas vezes presentes na camada suprabasal;

Possível displasia a nível do epitélio da lesão, embora a transformação maligna em carcinomas de células escamosas seja um fenómeno raro;

Na presença de infiltrado inflamatório intenso, o revestimento epitelial perde as suas características celulares e arquiteturais;

Quistos satélite, cordões e/ou ilhas epiteliais podem ser observadas no tecido conjuntivo subjacente.

---

**Tabela 1 - Critérios histopatológicos do tumor odontogénico queratoquístico. (Barnes *et al.*, 2005)**

### **1.1.7 Genética**

Estudos moleculares têm suportado a caracterização desta lesão como apresentando uma natureza neoplásica, através da verificação da perda de heterozigotia de determinados genes supressores tumorais em pacientes com TOQ (Agaram *et al.*, 2004; Henley *et al.*, 2005; Malcić *et al.*, 2008; Gomes *et al.*, 2009; Sharif *et al.*, 2010; Zecha *et al.*, 2010).

Os genes que evidenciaram mais perdas alélicas foram o p16, p53, PTCH, MCC, TSLC1, LTAS2 e FHIT (Gomes *et al.*, 2009; Ribeiro *et al.*, 2012; Finkelstein *et al.*, 2013). Outros estudos vieram enfatizar esta conclusão, verificando alterações epigenéticas como a metilação a nível de vários genes supressores tumorais (Weber *et al.*, 2003; Agaram *et al.*, 2004; Gomes *et al.*, 2009; Moreira *et al.*, 2009).

Atualmente, pensa-se que as alterações a nível do gene PTCH (Jordan & Speight, 2009; Zecha *et al.*, 2010; MacDonald-Jankowski, 2011; Titinchi & Nortje, 2012; Sansare *et al.*, 2013) e do gene p53 desempenham um papel importante no desenvolvimento do tumor (Shear, 2002; Barnes *et al.*, 2005; Li, 2011). Foi também demonstrada uma expressão de genes no cromossoma 12q aumentada e amplificada (Barnes *et al.*, 2005; Li, 2011).

### **Gene PTCH**

Este gene encontra-se ao nível do cromossoma 9 (q22.3-q31) e atua como gene supressor tumoral, através da sua ação a nível da sinalização SHH (*Sonic Hedgehog*) (Barnes *et al.*, 2005). Têm sido sugeridas que anomalias a nível da regulação desta via estão envolvidas no surgimento de várias neoplasias, como o TOQ, seja em pacientes síndrómicos ou não síndrómicos. (Madras & Lapointe, 2008; Mendes *et al.*, 2010; Li, 2011).

A sinalização SHH vai ser um dos mecanismos de regulação genética responsável pela morfogénese e citodiferenciação dentária, em conjunto com a proteína morfogenética do osso (BMP), Wnt, HGF e FGF, bem como genes supressores tumorais que vão regular o crescimento e proliferação celulares (Mendes *et al.*, 2010; Li, 2011).

Normalmente o gene PCTH (*patched*) forma um complexo recetor em conjunto com o oncogene SMO (*smoothened*) para o ligando do SHH. A ligação do PCTH ao SMO vai inibir a transdução do sinal de crescimento, enquanto por outro lado, a ligação do SHH ao PTCH vai libertar esta inibição. Se a função normal do PTCH for alterada, vai verificar-se uma predominância dos sinais estimulantes da proliferação celular (Madras & Lapointe, 2008; Li, 2011).

### **Gene p53**

O gene p53 é um gene supressor tumoral, que se encontra frequentemente mutado na presença de várias neoplasias malignas, incluindo o carcinoma espinocelular (Partridge *et al.*, 2007; Gomes *et al.*, 2009).

Tem sido demonstrado o possível envolvimento do gene p53 no crescimento e regulação dos TOQ, através da expressão imunohistoquímica aumentada da proteína p53 no epitélio destas lesões (Li, 2011; Ribeiro *et al.*, 2012).

### **1.1.8. Características imunohistoquímicas**

Diversos estudos têm demonstrado um nível aumentado de atividade proliferativa do revestimento epitelial do TOQ (Li *et al.*, 1994, 1995; Ribeiro *et al.*, 2012; Wang & Li, 2013). Isto verifica-se devido à presença de diversos marcadores biológicos no revestimento dos TOQ, como citoqueratinas (CK), antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA), Ki-67, AgNORs, antígeno de membrana epitelial (EMA), carcinoembrionário (CEA) entre outros, que vêm suportar a hipótese de que a divisão celular ativa no epitélio ou o crescimento mural são mais importantes na patogénese da lesão do que o verificado em outros quistos odontogénicos, o que sugere que esta neoplasia apresenta uma proliferação e/ou diferenciação celular com características únicas (Browne, 1995; Li *et al.* 1995; Giuliani *et al.*, 2006; Li, 2011; Ribeiro *et al.*, 2012; Wang & Li, 2013).

Li *et al.* (1994,1995), demonstram que o epitélio dos queratoquistos odontogénicos apresentava um nível aumentado de PCNA na porção suprabasal, em comparação com o revestimento de quistos dentígeros e radiculares. O nível aumentado dos marcadores PCNA e Ki-67 no revestimento destas lesões suportam a hipótese de que a divisão celular do epitélio (ou crescimento mural), é mais importante na patogénese do TOQ do que o verificado noutros quistos odontogénicos (Li, 2011).

Em 2002, Shear, através da análise imunohistoquímica sugeriu a presença de inúmeras citocinas (CK), principalmente CK-10, o que pode representar um marcador na identificação de quistos odontogénicos. Estas células epiteliais altamente proliferativas expressam determinados genes, responsáveis pela síntese de IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF $\alpha$  e RANKL, que estão relacionadas com a osteoclastogénese e com a reabsorção óssea (Mendes *et al.*, 2010a; Ribeiro *et al.*, 2012; Wang & Li, 2013). Assim, sabe-se que o TOQ sintetiza diversas moléculas que estão associadas a processos osteoclásticos e reabsortivos, como a IL-6, a VEGF, PGE<sub>2</sub> e síntese de COX-2 (Ogata *et al.*, 2007; Mitrou *et al.*, 2009; Senguen & Oygur, 2011; Ribeiro *et al.*, 2012; Wang & Li, 2013).

### 1.1.9 Malignização

A transformação maligna em carcinoma de células espinhosas foi descrita em casos clínicos em que existia um diagnóstico inicial de TOQ (Hennis *et al.*, 1991; Dabbs *et al.*, 1994; Zachariades *et al.*, 1995; Lee *et al.*, 2011; Tan *et al.*, 2013). A taxa de incidência permanece, contudo, inconclusiva, acreditando-se que seja uma situação clínica rara (Minić, 1992; Makowski *et al.*, 2001; Cavalcanti *et al.*, 2005; Chaisuparat *et al.*, 2006; Mendes *et al.*, 2010).

A principal dificuldade no diagnóstico é conseguir distinguir se os tumores se formaram em TOQ prévios ou se são lesões *de novo*, dado que a maioria dos casos não apresenta quaisquer sinais que sejam indicadores desta malignização (Bhargava *et al.*, 2012; Stoelinga, 2013).

## 1.2 MODALIDADES TERAPÊUTICAS

Em 1963, Pindborg & Hansen reportaram que numa amostra de 16 quistos, dez tinham recorrido uma ou mais vezes. A partir daí, numerosos artigos foram publicados até à atualidade, com várias abordagens terapêuticas propostas para o tratamento adequado destes tumores.

Existem, assim, uma ampla variedade de abordagens cirúrgicas sugeridas para o tratamento destas lesões tão singulares, que variam de acordo com a dimensão, extensão, aparência clínica e radiográfica das mesmas (Meiselman, 1994; Kuroyanagi *et al.*, 2009; Mendes *et al.*, 2010; Abdullah, 2011). A descompressão/marsupialização, curetagem e enucleação simples são considerados métodos cirúrgicos mais conservadores – *cyst oriented* – que têm em consideração as características de lesão quística do TOQ, o que permite a manutenção das estruturas anatómicas adjacentes ao TOQ (Meiselman, 1994; Blanas *et al.*, 2000; Nakamura *et al.*, 2002; Giuliani *et al.*, 2006; Madras & Lapointe, 2008; Tolstunov & Treasure, 2008; Kuroyanagi *et al.*, 2009; Mendes *et al.*, 2010; Zecha *et al.*, 2010; Abdullah, 2011). Por outro lado, a enucleação associada a terapias adjuvantes (ostectomia periférica, aplicação de solução de Carnoy e/ou de nitrogénio líquido) e a ressecção em bloco (marginal e segmentar) são considerados métodos mais agressivos – *neoplastic nature* – que se caracterizam por uma abordagem que tem em consideração a natureza neoplásica desta lesão (Williams

& Connor, 1994; Blanas *et al.*, 2000; Nakamura *et al.*, 2002; Giuliani *et al.*, 2006; Kuroyanagi *et al.*, 2009; Mendes *et al.*, 2010; Zecha *et al.*, 2010; Abdullah, 2011).

### **1.2.1 Marsupialização e/ou Descompressão**

A marsupialização e descompressão são consideradas técnicas distintas, apesar de apresentarem a mesma função (Mendes *et al.*, 2010b). Ainda que ambas permitam a diminuição da pressão intraluminal da cavidade, a marsupialização é considerada um procedimento único no tratamento de inúmeras lesões com características quísticas. A descompressão, por outro lado, exige o estabelecimento de drenagem seguida de uma segunda fase cirúrgica que passa pela enucleação da lesão (Mendes *et al.*, 2010b).

A técnica de marsupialização foi descrita por Partsch, no ano de 1892, e consiste na remoção cirúrgica de uma parede do corpo da lesão seguida da sutura dos bordos do tumor à mucosa adjacente. Cria-se assim uma janela cirúrgica que comunica com a cavidade oral, permitindo que esta seja posteriormente irrigada de forma regular pelo paciente (Pogrel, 2005; Giuliani *et al.*, 2006; Tolstunov & Treasure, 2008; Mendes *et al.*, 2010b; Kaczmarzyk *et al.*, 2012; Johnson *et al.*, 2012).

As lesões mandibulares podem ser marsupializadas a nível da cavidade oral (Pogrel, 2003, 2005). Na mandíbula, o encerramento espontâneo é mais frequente, pelo que se pode optar pela colocação de um tubo seccionado, frequentemente utilizado na anestesia nasofaríngea, que mantém a cavidade da lesão desobstruída durante todo o processo (Pogrel 2005; Giuliani *et al.*, 2006; Abdullah, 2011).

A descompressão envolve qualquer método que permite a redução da pressão intraquística, tendo por base a consideração que é esta pressão que vai provocar a expansão da lesão (Mendes *et al.*, 2010b; Abdullah, 2011). Esta abordagem pode ser realizada através da realização de uma pequena abertura na cavidade da lesão, que é depois mantida em contacto com a cavidade oral através da colocação de um dreno (Eyre & Zakrzewska, 1985; Brondum & Jensen, 1991; Pogrel, 2005; Mendes *et al.*, 2010b).

Estudos referem uma resolução total da lesão com estes métodos, sem cirurgia adicional, através de alterações histológicas do epitélio tumoral, o qual é progressivamente substituído por epitélio oral normal com a consequente perda das características agressivas intrínsecas do tumor (como a inibição da IL-1 e da produção da CK-10) (Hopper, 1982; Eyre & Zakrzewska, 1985; Marker *et al.*, 1996; Pogrel &

Jordan, 2004; Tolstunov & Treasure, 2008; Jordan & Speight, 2009). Este processo torna o epitélio menos friável e mais espesso (Marker *et al.*, 1996; (Ninomiya *et al.*, 2002; August *et al.*, 2003; Tolstunov & Treasure, 2008).

Apesar disto, a descompressão e/ou marsupialização são consideradas, atualmente, pela maioria dos autores, como terapias insuficientes e não definitivas no tratamento do TOQ, dado que o epitélio odontogénico permanece *in situ* na cavidade da lesão (Pogrel & Jordan, 2004), o que permite a continuidade da proliferação epitelial e possibilita futuras recorrências (Bataineh & al Qudah, 1996; Maurette *et al.*, 2006; Mendes *et al.*, 2010b).

A principal indicação atual destes métodos é em abordagens terapêuticas em dois tempos cirúrgicos (a marsupialização e/ou descompressão precedem a enucleação do tumor), pois estes vão permitir uma redução da dimensão e volume de TOQ extensos, o que possibilita a preservação de estruturas vitais associadas à lesão, como estruturas dentárias. (Partridge & Towers, 1987; Marker *et al.*, 1996; Pogrel & Jordan, 2004).

## **1.2.2 Enucleação**

### **1.2.2.1 Enucleação simples**

O método cirúrgico de enucleação, ou enucleação simples, baseia-se na remoção completa da lesão tumoral quística da cavidade óssea, com ausência de remanescentes macroscópicos da lesão (Blanas *et al.*, 2000; Kaczmarzyk *et al.*, 2012; Johnson *et al.*, 2012). A remoção completa da lesão vai permitir a realização de um exame histopatológico adequado (Pogrel & Jordan, 2004; Mendes *et al.*, 2010b). Como o revestimento epitelial do tumor é caracterizado por ser fino e friável e está, na maioria dos casos, bem aderido ao osso ou tecidos moles adjacentes, a excisão de tumores com ou sem perfuração cortical numa só peça cirúrgica e curetagem torna-se difícil (Meiselman, 1994; Giuliani *et al.*, 2006; Mendes *et al.*, 2010b; Johnson *et al.*, 2012).

Este método permite contudo a preservação do osso adjacente, tecidos moles e estruturas dentárias, o que resulta em baixa morbidade e custo do tratamento (Williams & Connor, 1994; Johnson *et al.*, 2012). É ainda considerado, por muitos clínicos, em conjunto com a curetagem, como o tratamento mínimo requerido na abordagem do TOQ (Pindborg & Hansen, 1963; Giuliani *et al.*, 2006). O método de curetagem consiste na raspagem cirúrgica da parede da cavidade da lesão, com remoção subsequente dos seus componentes (Giuliani *et al.*, 2006; Johnson *et al.*, 2012).

### **1.2.2.2 Enucleação radical**

Esta abordagem cirúrgica envolve a excisão da lesão em conjunto com a remoção da mucosa suprajacente, seguida da curetagem extensiva e redução da cavidade óssea adjacente ao corpo da lesão, com o objetivo de remover as ilhas de epitélio tumoral e/ou microquistos (Giuliani *et al.*, 2006; Johnson *et al.*, 2012; Stoelinga, 2012), baseando-se na premissa de que o tumor apresenta extensão para o tecido conjuntivo adjacente em 50% dos casos (Stoelinga, 2001, 2005; Giuliani *et al.*, 2006; MacDonald-Jankowski, 2011).

Esta opção de tratamento é similar à enucleação convencional sem o uso de medidas terapêuticas adjuntas (Meiselman, 1994; Williams & Connor, 1994; Stoelinga, 2005; Li, 2011; Johnson, 2012).

### **1.2.2.3 Enucleação e aplicação de solução de Carnoy**

Este procedimento consiste na utilização de um agente de cauterização química, fixação local rápida e ação hemostática, com uma capacidade de penetração na loca quística de cerca de 1.54mm, após a enucleação do TOQ (Williams & Connor, 1994; Lee *et al.*, 2004; Morgan *et al.*, 2005; Mendes *et al.*, 2010b; Ribeiro Júnior *et al.*, 2012).

A composição original desta solução consistia em 3ml de clorofórmio, 6ml de álcool absoluto (95%), 1ml de ácido acético glacial e 1g de cloreto férrico. Atualmente o clorofórmio deixou de ser um componente da solução por ser considerado um agente carcinogénico (Morgan *et al.*, 2005; Mendes *et al.*, 2010b; Pitak-Arnnop, 2010a; Ribeiro Júnior *et al.*, 2012).

A solução deve ser aplicada no defeito ósseo, por três minutos, após a enucleação do tumor, de modo a prevenir a ocorrência de danos axonais e otimizar a eliminação de células tumorais remanescentes (Frerich *et al.*, 1994; Blanas *et al.*, 2001, Ribeiro Júnior *et al.*, 2012). O clínico deve garantir ainda a eliminação de septos ósseos nos casos de lesões multiloculares, de modo a garantir o tratamento de toda a cavidade óssea com a solução de Carnoy (Stoelinga, 2005; Mendes *et al.*, 2010b).

O objetivo principal na aplicação desta solução baseia-se no princípio de eliminação de possíveis células epiteliais tumorais viáveis remanescentes na cavidade óssea, através da desnaturação de proteínas, ácidos nucleicos e maioria das moléculas orgânicas, dado que a enucleação não é por si um método que permita a remoção eficaz e completa do tumor, quer devido ao revestimento fino e friável da lesão, quer devido à

presença de eventuais lesões satélite ou microquistos (Stoelinga, 2001, 2005; Gosau *et al.*, 2009; Jordan & Speight, 2009; Mendes *et al.*, 2010b; Abdullah, 2011).

Apesar disto, o uso de solução de *Carnoy* apresenta desvantagens associadas (Tolstunov & Treasure, 2008). O seu uso em áreas dentadas deve ser ponderado, pois pode causar danos no periodonto dos dentes adjacentes à zona do tumor (Stoelinga, 2012). Quando o nervo dentário inferior se encontra exposto no defeito ósseo, deve ser afastado do canal antes da aplicação da solução, de modo a evitar neuropatias, como anestesia ou parestesia (Tolstunov & Treasure, 2008; Pitak-Arnnop, 2010a, Ribeiro Júnior *et al.*, 2012).

Com a aplicação da solução, o osso alveolar fica com um aspeto escurecido, pelo que é importante a irrigação com solução salina (Stoelinga, 2012). A colocação de um enxerto ósseo imediato não pode ser realizada após este procedimento, o que representa uma desvantagem desta técnica (Tolstunov & Treasure, 2008).

Esta solução apresenta um efeito cáustico nos tecidos adjacentes bem como a capacidade de provocar uma toxicidade sistémica, podendo ainda provocar infeções, deiscência óssea e formação de sequestros ósseos (Stoelinga, 2001; Ribeiro Júnior *et al.*, 2007; Pitak-Arnnop, 2010a).

Os TOQ que tenham invadido a cortical óssea lingual e tecidos moles, devem ser tratados com particular cuidado. A eletrocauterização, ao invés da cauterização química, pode ser utilizada nestas áreas, de modo a garantir a eliminação de possíveis remanescentes que tendem a permanecer nos tecidos. É necessária atenção para não provocar danos no nervo lingual durante este procedimento (Stoelinga, 2003, 2005, 2012; Mendes *et al.*, 2010b).

#### **1.2.2.4 Enucleação e aplicação de nitrogénio líquido**

Como alternativa à utilização da solução de *Carnoy*, é possível optar pela utilização de crioterapia com nitrogénio líquido, fortemente recomendada por vários autores (Voorsmit *et al.*, 1981; Forssell *et al.*, 1988; Bradley, 1989; Pogrel, 1993; Salmassy & Pogrel, 1995; Schmidt & Pogrel, 2001; Giuliani *et al.*, 2006; Tolstunov & Treasure, 2008; Mendes *et al.*, 2010b).

O nitrogénio líquido apresenta a capacidade de eliminar a componente orgânica óssea na região da cavidade da lesão, mantendo contudo a arquitetura óssea inorgânica intacta (Bradley & Fisher, 1975; Pogrel, 1993; Salmassy & Pogrel, 1995; Pogrel, 2005; Tolstunov & Treasure, 2008). A morte celular com criocirurgia ocorre através de danos



celulares diretos com formação de cristais de gelo, bem como através de distúrbios osmóticos e eletrolíticos (Salmassy & Pogrel, 1995; Schmidt & Pogrel, 2001).

A técnica de crioterapia deve ser aplicada após a enucleação do tumor, consistindo na vaporização do defeito ósseo com o nitrogénio líquido durante um minuto, por uma ou duas vezes, com um intervalo entre ambas de cinco minutos (Schmidt & Pogrel, 2001; Tolstunov & Treasure, 2008; Mendes *et al.*, 2010b).

As vantagens deste método em comparação com os restantes são: (1) a matriz óssea da cavidade da lesão permanece intacta, o que permite a posterior formação de osso; (2) um enxerto ósseo pode ser colocado imediatamente a seguir à crioterapia, o que acelera o processo de cicatrização e diminui o risco de fratura patológica; (3) diminuição da hemorragia e formação de cicatrizes; (4) manutenção da vitalidade dentária e da integridade de membrana sinusal (Pogrel, 1993; Salmassy & Pogrel, 1995; Schmidt & Pogrel, 2004; Pogrel, 2005; Tolstunov & Treasure, 2008).

Como desvantagens desta terapia temos o facto de ser difícil controlar a quantidade de nitrogénio líquido aplicado na cavidade, o que pode resultar em necrose ou tumefação (Pogrel, 1993; Salmassy & Pogrel, 1995; Tolstunov & Treasure, 2008).

A aplicação na região no nervo dentário inferior vai causar parestesia ou anestesia do mesmo, ainda que a bainha de mielina do axónio permaneça intacta, com recuperação da sensibilidade nervosa num período de cerca de três meses (Schmidt, 1999, 2003; Tolstunov & Treasure, 2008).

#### **1.2.2.5 Enucleação e ostectomia periférica**

O método cirúrgico é idêntico ao aplicado na abordagem cirúrgica por enucleação simples, seguido da remoção de cerca de 1.5 a 2mm de osso nas margens da lesão com uma peça de mão (Tolstunov & Treasure, 2008; Kaczmarzyk *et al.*, 2012).

#### **1.2.2.6 Enucleação e combinação de terapias adjuvantes**

##### ***1.2.2.6.1 Enucleação, ostectomia periférica e aplicação de solução de Carnoy***

Esta abordagem terapêutica consiste na excisão cirúrgica do tumor, como referido no método de enucleação simples, com a ostectomia periférica do osso adjacente à lesão na cavidade óssea com peça de mão e posterior aplicação de solução de Carnoy (Kaczmarzyk *et al.*, 2012). A combinação de terapias adjuvantes assenta no facto das taxas de recorrência associadas à técnica de enucleação simples serem elevadas (25-50%), pelo que a associação de métodos adjuvantes vai permitir reduzir

estas recorrências em cerca de 10%, otimizando a abordagem destes pacientes (Blanas *et al.*, 2000; Zhao *et al.*, 2002; Boyne *et al.*, 2005; Morgan *et al.*, 2005; Stoelinga, 2005; Chirapathomsakul *et al.*, 2006; Kolokythas *et al.*, 2007; Tolstunov & Treasure, 2008).

### **1.2.3 Ressecção em bloco**

Esta modalidade cirúrgica é considerada um método de abordagem que resulta numa morbidade considerável e que exige a reconstrução do defeito causado pela cirurgia do tumor (Zhao *et al.*, 2002; Stoelinga, 2005; Mendes *et al.*, 2010b). É baseado na premissa de que o TOQ exige uma abordagem efetiva e agressiva, devido às suas elevadas taxas de recorrência e ao seu comportamento localmente invasivo (Zhao *et al.*, 2002).

A ressecção e posterior enxerto podem ser considerados em situações clínicas de lesões extensas, recorrentes, ou em casos de tumores associados a perfurações da cortical óssea (Worrall 1992; Williams & Connor, 1994; Giuliani *et al.*, 2006; Tolstunov & Treasure, 2008). Apesar disso, a ressecção extensa da mandíbula em TOQ de grandes dimensões é, na maioria dos casos, considerada demasiado radical (Marker *et al.*, 1996; Nakamura *et al.*, 2002; Zhao *et al.*, 2002; Giuliani *et al.*, 2006; Tolstunov & Treasure, 2008), excepto em situações de tumores que não podem ser abordados através de outros métodos, como quando localizados a nível dos côndilos mandibulares (Gosau *et al.*, 2009; Mendes *et al.*, 2010b).

A técnica pode ser realizada de acordo com dois métodos distintos: ressecção marginal ou segmentar. A excisão cirúrgica da lesão em bloco é realizada em conjunto com a remoção de cerca de 1cm de tecido ósseo saudável para além das margens do tumor (Zhao *et al.*, 2002; Mendes *et al.*, 2010b).

A ressecção marginal baseia-se na remoção cirúrgica da lesão, deixando uma porção de osso não envolvido, com manutenção da continuidade óssea (Blanas *et al.*, 2000; Kaczmarzyk *et al.*, 2012; Johnson *et al.*, 2012).

A ressecção segmentar consiste na remoção de uma secção mandibular ou maxilar sem manutenção da continuidade óssea (Blanas *et al.*, 2000; Kaczmarzyk *et al.*, 2012; Johnson *et al.*, 2012).

### 1.3 TAXAS DE RECORRÊNCIA

Uma das características clínicas que dificulta o sucesso terapêutico da abordagem dos tumores é a sua tendência para a recorrência, na maioria dos casos com ocorrência nos primeiros 5-7 anos após a abordagem cirúrgica (Brannon, 1976; Forssell, 1980 Woolgar *et al.*, 1987b; El-Hajj & Anneroth, 1996; Meara *et al.*, 1998; Lam & Chan, 2000; Stoelinga, 2001; Zecha *et al.*, 2010; Apajalahti *et al.*, 2011; MacDonald-Jankowski, 2011; Kaczmaryk *et al.*, 2012; Ribeiro Júnior *et al.*, 2012).

Foram também reportadas ocorrências após 9 ou mais anos desde o tratamento inicial (Forssell, 1980; Oikarinen, 1990; Zhao *et al.*, 2002 Stoelinga, 2003; Ribeiro Júnior *et al.*, 2012).

Existem várias explicações que permitem elucidar este facto, tais como a presença de uma camada basal do epitélio tumoral com elevado potencial proliferativo, o que permite o surgimento de lesões recorrentes no caso de persistência de remanescentes de epitélio odontogénico na cavidade da lesão (designados de tumores satélite ou microquistos) firmemente aderidos às suas paredes, ou como a presença de ilhas epiteliais tumorais, com origem a partir da proliferação do epitélio do tumor principal (Chuong *et al.*, 1982; Stoelinga, 2005; Chirapathomsakul & Sastravaha, 2006; Tolstunov & Treasure, 2008; Sharif *et al.*, 2010; Mendes *et al.*, 2010b Abdullah, 2011; MacDonald-Jankowski, 2011; Güler *et al.*, 2012).

Woolgar *et al.* (1987b) sugeriu três hipóteses que permitem elucidar as elevadas taxas de recorrência destas lesões: (1) remoção incompleta do revestimento epitelial; (2) crescimento de um novo TOQ a partir de pequenas lesões satélite ou remanescentes de epitélio odontogénico deixados na cavidade após o tratamento cirúrgico; (3) desenvolvimento de um tumor novo, nas áreas adjacentes à lesão, que pode ser interpretada como uma recorrência.

A recorrência do TOQ tem sido avaliada em inúmeros estudos, com taxas que oscilam de 2.5-62%, de acordo com o método utilizado (Browne, 1971; Shear, 2002; Giuliani *et al.*, 2006; Shear & Speight, 2007; Tolstunov & Treasure, 2008). A principal razão desta discrepância na taxa de recorrência reside, em parte, na natureza dos estudos publicados e na grande variedade de critérios de inclusão utilizados: inclusão de casos de pacientes com a síndrome de Gorlin-Goltz, inclusão da variante ortoqueratinizada, técnica cirúrgica utilizada, perfuração da cortical óssea pelo tumor, presença ou ausência e infeção, tempo e tipo de protocolo de seguimento, associação ou não com

estruturas dentárias, envolvimento de tecidos moles, localização e dimensão das lesões (Morgan *et al.*, 2005; Mendes *et al.*, 2010b; Li, 2011; Kaczmarzyk *et al.*, 2012).

Pacientes com a síndrome de Gorlin-Goltz apresentaram uma maior taxa de recorrência, bem como os casos de lesões mandibulares, especialmente na região da sínfise e corpo, devido à abordagem mais conservadora dos clínicos nestas áreas (Myoung *et al.*, 2001; Shear, 2002; Tolstunov & Treasure, 2008; MacDonald-Jankowski, 2011; Liu *et al.*, 2012; Zhao *et al.*, 2012). Estes pacientes apresentam mais frequentemente leões multiloculares, com perfuração da cortical óssea ou/e com infecção associada (Forssell *et al.*, 1988; Tolstunov & Treasure, 2008; MacDonald-Jankowski, 2011). As áreas dentadas também foram associadas a taxas de recorrência maiores, devido às dificuldades de acesso, o que condiciona a eliminação apropriada do tumor (Chirapathomsakul *et al.*, 2006; Giuliani *et al.*, 2006).

## 2. OBJETIVOS

---

Segundo o modelo de pesquisa PICO (*Problem, Intervention, Comparison, Outcome*), o objetivo desta revisão é estruturado da seguinte forma:

**Problema:** Pacientes que apresentam tumor odontogénico queratoquístico;

**Intervenção:** Avaliar os métodos terapêuticos possíveis na abordagem da lesão, bem como as respetivas taxas de recorrência associadas;

**Comparação:** Analisar estatisticamente as diferentes terapêuticas cirúrgicas atuais aplicadas no tumor odontogénico queratoquístico;

**Resultado:** Definir protocolos terapêuticos que garantam menores taxas de recorrência.

“No tratamento do tumor odontogénico queratoquístico, qual o método terapêutico mais adequado para a minimização das taxas de recorrência a curto e longo prazo que lhe estão associadas?”

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

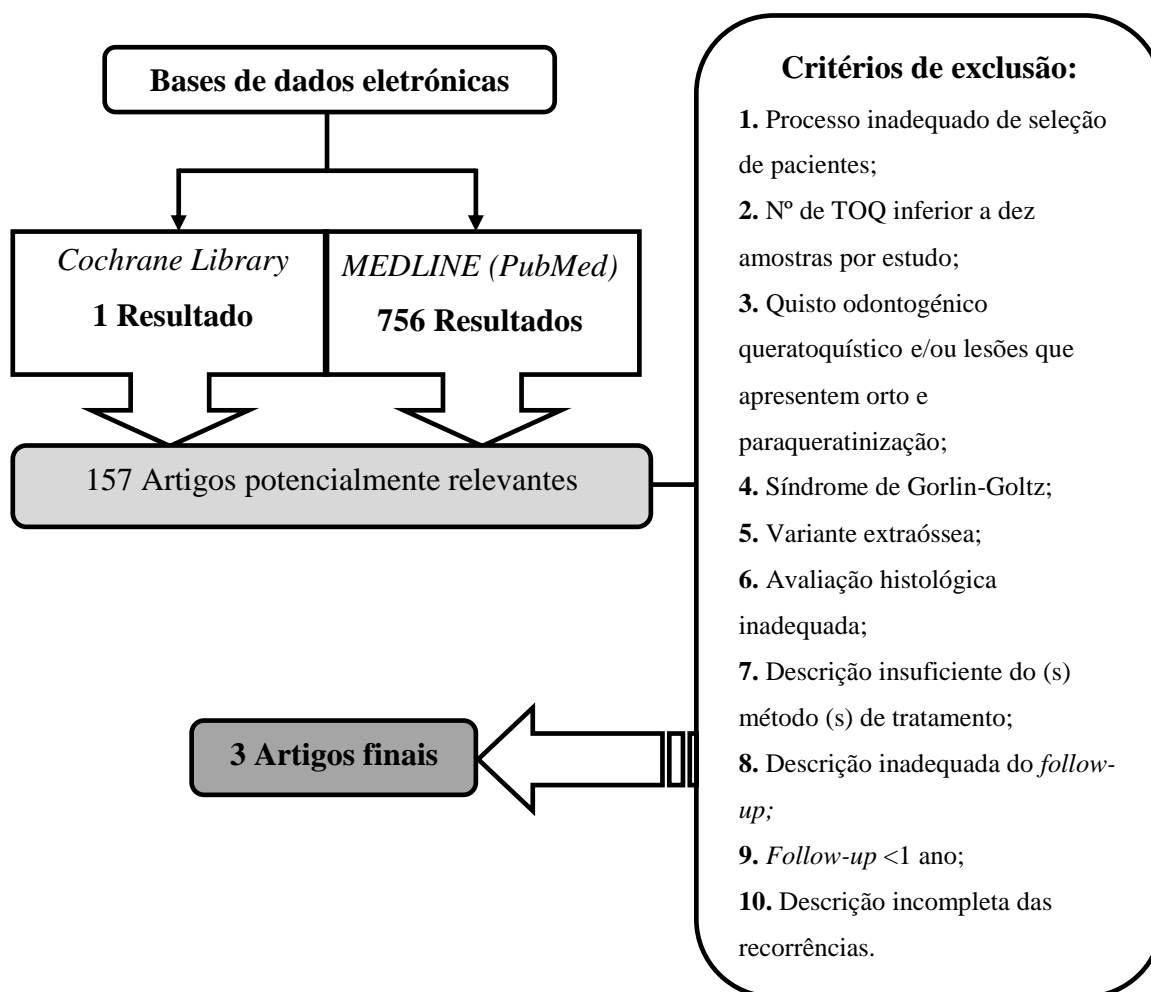
---

Foi efetuada uma pesquisa de evidência científica através do recurso a uma base de dados secundária: *Cochrane Database Library* ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) com as palavras-chave: *keratocyst, odontogenic, tumor, KCOT, treatment*, com obtenção de 1 resultado, de interesse para o estudo. Foi realizada ainda a pesquisa através de uma base de dados primária: *MEDLINE* através de *PubMed* ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) com as seguintes palavras-chave: *keratocyst, odontogenic, tumor, KCOT, treatment*, com a aplicação dos seguintes filtros: espécie – humanos; língua – inglesa e portuguesa. Não foram feitas quaisquer restrições temporais ou de tipos de estudo.

A data da última pesquisa foi conduzida no dia 20 de Maio de 2013. Obtiveram-se 756 resultados, que foram avaliados de acordo com o seu resumo/*abstract*, permitindo a seleção apenas dos artigos que apresentavam análises das taxas de recorrência em função das modalidades de tratamento.

De modo a evitar o enviesamento da análise de dados, os artigos com referência no título e/ou resumo/*abstract* a casos de pacientes com a variante extraóssea (periférica) ou sólida da lesão, com a síndrome de Gorlin-Goltz, ou de casos clínicos com menos de 10 pacientes não foram considerados, pelo que dos 757 resultados obtidos (*PubMed* – 756, *Cochrane Database Library* – 1), 157 foram considerados potencialmente relevantes e sujeitos a análise. A seleção dos artigos foi posteriormente efetuada com base nos seguintes critérios de exclusão: processo inadequado de seleção de pacientes, número de TOQ inferior a dez amostras por estudo, quisto odontogénico queratoquístico e/ou lesões que apresentem orto e paraqueratinização, síndrome de Gorlin-Goltz, variante extraóssea (periférica) ou sólida do tumor, avaliação histológica inadequada, descrição insuficiente do (s) método (s) de tratamento, descrição inadequada do *follow-up*, período de *follow-up* inferior a um ano após tratamento (s), descrição incompleta/insuficiente das recorrências (Ver em ANEXO II).

Dos 157 artigos para avaliação, três artigos foram incluídos na apresentação de resultados e discussão desta dissertação.



Esquema 1 – Metodologia utilizada para a obtenção dos artigos finais de interesse para a análise.

## 4. RESULTADOS

Através da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos (ver ANEXO II), foi possível selecionar os artigos que compreendiam todos os requisitos necessários de modo a permitir uma análise estatística adequada das taxas de recorrência associadas a cada método de terapêutico aplicado no TOQ, com o mínimo de enviesamento. Dos 757 artigos obtidos através da pesquisa na base de dados secundária *Cochrane Database Library* e na base de dados primária *MEDLINE (PubMed)* três entraram na análise final. Todos os estudos que entraram na análise deste estudo apresentavam uma natureza retrospectiva.

O estudo de Ribeiro Júnior *et al.*, 2012, considerava 11 casos clínicos de pacientes com a síndrome de Gorlin-Goltz mas os dados relativos ao TOQ e ao tratamento/recorrência encontravam-se individualizados para cada paciente, pelo que foi possível analisar os casos não-sindrômicos e abranger o estudo na análise.

## 4.1 TABELA DE ANÁLISE DE DADOS

Ano	Autor	Título	Nº de casos		Idade média	M:F	Localização					Aspecto radiográfico		Sintomas		Tratamento	Follow-up médio (anos)	Recorrência	% Recorrências
			excluídos	incluídos			Maxila		Mandíbula			UL	ML	ST	AS				
							A	P	A	P	R								
2005	Morgan <i>et al.</i>	A retrospective review of treatment of the odontogenic keratocyst.	0	11	40.7	1.71:1	2	10	5	23	27	NR	23	27	2	5.3	6	54.5%	
			0	2											2b		1	50%	
			0	11											2c		2	18.18%	
			0	13											2e		0	0%	
			0	3											3		0	0%	
2010	Zecha <i>et al.</i>	Recurrence rate of keratocyst tumor after conservative surgical treatment without adjunctive therapies.	0	58	39.51	1.72:1	6	10	3	35	14	NR	NR	2	5.4	12	20.69%		
			0	10										1		4	40%		
2012	O Ribeiro Júnior <i>et al.</i>	Keratocystic odontogenic tumors and Camoy's solution: results and complications assessment.	2	2	35.45	0.83:1	1	0	0	3	7	7	4	NR	1 + 2e	3.5	0	0%	
			9	9											2e		0	0%	

**Tabela 2 - Resultados obtidos nos estudos sujeitos a análise.** Legenda: M:F – *ratio* homem:mulher; A – região anterior (entre caninos); P – região posterior (entre 1º pré-molar e 3º molar); R – ramo mandibular; UL – aspecto unilocular; ML – aspecto multilocular; ST – com sintomatologia; AS – sem sintomatologia.

Cento e dezanove pacientes (73 homens e 46 mulheres) com diagnóstico histológico de TOQ e idades compreendidas entre 11 e 81 (média de 38.55) anos foram incluídos como dados para a análise. O género masculino foi mais afetado que o feminino em dois estudos, num *ratio* de 1.7:1, sendo que num estudo as mulheres foram mais afetadas que os homens num *ratio* de 0.83:1 para o género masculino.

Cada paciente apresentava apenas uma lesão de TOQ. Foram detetados 29 tumores na maxila: 9 na porção anterior (na região entre caninos superiores) e 20 na porção posterior (entre o primeiro pré-molar superior e o terceiro molar superior). Noventa e uma lesões encontram-se na mandíbula: 8 na porção anterior (entre caninos inferiores), 61 na porção posterior (entre o primeiro pré-molar inferior e o terceiro molar inferior) e 48 na região do ramo mandibular (posteriormente ao terceiro molar inferior).

A aparência radiográfica foi referida unicamente num estudo, com o aspecto unilocular (7 casos) do TOQ a ser mais prevalente que o multilocular (4 casos). Apenas

um estudo fez referência à presença/ausência de sintomatologia das lesões, com 23 lesões sintomáticas (tumefação, dor, drenagem e infecção) e 27 assintomáticas. As modalidades de tratamento foram classificadas em três categorias.

**Categoria 1** compreende todos os tumores que foram tratados através do método de marsupialização/descompressão. Dez pacientes tiveram uma abordagem cirúrgica através deste método, com um *follow-up* médio de 5.4 anos e com 4 recorrências associadas. **Categoria 2** engloba os casos que foram tratados com enucleação simples (69 pacientes, com um *follow-up* médio de 5.35 anos e com 18 recorrências associadas); **Categoria 2a:** enucleação radical (com excisão da mucosa suprajacente), sendo que nenhum caso dos estudos que entraram na análise final foi sujeito a este método de tratamento; **Categoria 2b:** enucleação seguida da aplicação de solução de *Carnoy* (2 pacientes, com um *follow-up* médio de 5.3 anos e 1 recorrência associada); **Categoria 2c:** enucleação com posterior ostectomia periférica (11 lesões foram tratadas através deste método, com um *follow-up* médio de 5.3 anos e 2 recorrências associadas); **Categoria 2d** enucleação seguida de crioterapia com nitrogénio líquido, em que nenhum paciente dos que entraram para esta análise foi submetido a este tratamento; **Categoria 2e** se o método de enucleação foi seguido da associação de terapias adjuvantes através de ostectomia periférica e posterior aplicação de solução de *Carnoy* (22 pacientes, com um *follow-up* médio de 4.4 anos e 0 recorrências). **Categoria 3** abrangeu os TOQ que foram submetidos à ressecção em bloco da lesão segmentar ou marginal (3 tumores, com um *follow-up* médio de 5.3 anos e 0 recorrências).

Para além disso, dois casos foram submetidos a terapia de marsupialização/descompressão e posterior enucleação do tumor em associação com ostectomia periférica e solução de *Carnoy* nas margens da lesão (**1+2e**), com um *follow-up* médio de 3.5 anos, e sem recorrências associadas. Foram consideradas como recorrências, a presença de lesões radiolúcidas verificadas em métodos de imagem, nos locais previamente sujeitos ao tratamento da lesão.



## 4.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística das taxas de recorrência de acordo com o tratamento foi efetuada a partir do programa *Comprehensive Meta-analysis Version 2.0™*, como acima referido. Os dados relativos ao tratamento foram agrupados em:

1. Amostras de TOQ submetidos a tratamento com combinação de terapias adjuvantes (**categorias 2b, 2c, 2e ou 12e**);

2. Amostras de TOQ submetidos a terapia simples (**categoria 1,2**). O número de lesões submetidas a tratamento com ressecção em bloco (**categoria 3**) era muito reduzido, pelo que não apresentavam relevância estatística para a análise.

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study					Events/Total Total	Event rate and 95% CI
			Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-value	p-value		
	Morgan et al; 2,000		0,545	0,268	0,797	0,301	0,763	6/11	
	Zecha et al; 2,000		0,207	0,121	0,330	-4,145	0,000	12/58	
Fixed			0,268	0,173	0,391	-3,513	0,000		

Model	Study name	Subgroup within study	Statistics for each study					Events/Total Total	Event rate and 95% CI
			Event rate	Lower limit	Upper limit	Z-value	p-value		
	Morgan et al; 2+o		0,111	0,036	0,293	-3,396	0,001	3/26	
	Ribeiro Junior; 2+o		0,050	0,003	0,475	-4,145	0,042	0/9	
Fixed			0,099	0,035	0,249	-3,918	0,000		
Random			0,099	0,035	0,249	-3,918	0,000		

Tabela 2 e 3 - Análise estatística com *Comprehensive Meta-analysis 2.0™*

Foi possível verificar estatisticamente que as técnicas associadas a terapias adjuvantes, englobadas na categoria **2b, 2c, 2e ou 1+2e**, apresentavam uma taxa de insucesso/recorrência de 9.9%, num intervalo de 3.5% a 24.9% calculado para um intervalo de confiança (CI) de 95%.

Nas situações em que foi utilizado um método cirúrgico sem terapia adjuvante, categorias **1** ou **2**, a taxa de insucesso/recorrência foi de 26.8%, num intervalo de 17.3% a 39.1% calculado para um intervalo de confiança (CI) de 95%.

Apesar destas taxas de recorrência apresentarem valores discrepantes, não houve significância estatística entre os grupos avaliados, provavelmente devido ao número reduzido de casos incluídos em cada um dos subgrupos que entraram na análise.

## 5. DISCUSSÃO

---

O objetivo principal desta dissertação consiste na análise estatística das taxas de recorrência do TOQ associadas às várias modalidades de tratamento praticadas nos diversos estudos disponíveis até à atualidade. Um ponto pertinente que foi possível de constatar durante a pesquisa foi que, dos 756 resultados obtidos, apenas três entraram na análise final. Nenhum dos resultados sobre o tratamento deste tumor era um ensaio clínico randomizado (RCT) ou ensaio clínico controlado (CCT). Esta constatação demonstra a lacuna existente na abordagem e estudo deste tema específico, e consequentemente limita a obtenção de possíveis resultados práticos que permitam definir um protocolo de ação e orientação clínica na abordagem destas neoplasias.

A idade média dos 119 pacientes que compõem esta análise é de 38.55 anos, o que está de acordo com os estudos que excluem casos de pacientes com a síndrome de Gorlin-Goltz (Ahlfors *et al.*, 1984; Brannon, 1976; Meara *et al.*, 1996; Barnes *et al.*, 2005; Chirapathomsakul *et al.*, 2006; Habibi *et al.*, 2007; González-Alva *et al.*, 2008; Jordan & Speight, 2009; Pitak-Arnnop, 2009; Sharif *et al.*, 2010; Li, 2011; Stoelinga, 2012).

Foi verificado, através dos resultados obtidos nesta análise, que o género masculino é mais afetado do que o feminino, o que está em conformidade com os resultados obtidos nas revisões sistemáticas sobre o tumor odontogénico queratoquístico de Sharif *et al.* (2010), MacDonald-Jankowski (2011) e Sansare *et al.* (2013), bem como na maioria dos estudos publicados.

A localização preferencial das lesões nos três estudos incluídos nesta dissertação foi ao nível da região posterior e ramo mandibulares, o que também é coerente com o descrito na literatura disponível (El-Hajj & Anneroth, 1996; Myoung *et al.*, 2001; Habibi *et al.*, 2007; Zecha *et al.*, 2010).

Em relação às características radiográficas, apenas um dos artigos incluídos para

análise apresentava dados relativos a este parâmetro. O aspeto unilocular foi mais prevalente que o multilocular, como também conclui Chirapathomsakul et al. (2006). Esta consideração não é unânime nos artigos publicados até à data, com relatos de estudos que referem o aspeto multilocular como sendo o mais prevalente (van Rensburg et al., 2003; MacDonald-Jankowski & Li, 2010; Buckley et al., 2012).

A avaliação das taxas de recorrência em função do método cirúrgico de tratamento do TOQ apresenta algumas dificuldades inerentes, devido à inclusão de apenas 3 estudos na análise final, o que limita o número da amostra e não permite resultados estatisticamente significativos. Esta questão está relacionada com o facto do número de pacientes que foram submetidos aos diferentes métodos variar amplamente entre as diferentes abordagens cirúrgicas.

Quanto às taxas de recorrências, de acordo com as modalidades terapêuticas, foi possível verificar que os métodos que apresentavam maior taxa de recorrência foram os que pertenciam ao grupo de métodos de tratamento únicos (marsupialização ou enucleação simples), com uma taxa de insucesso de 26.8% (intervalo de confiança de 95%), num período de *follow-up* médio de 5.35 anos. Este resultado estatístico está de acordo com o que foi possível verificar na maioria da literatura disponível, que admite que estes valores de recorrência possam alcançar ou superar taxas de recorrência de 56% (Zecha et al., 2010).

Myoung et al., em 2001, na abordagem de 256 lesões através de marsupialização ou enucleação simples, apresentaram uma recorrência de 58.3%, num período de *follow-up* médio de 29 meses.

Habibi et al., em 2007, apresentou 6 lesões submetidas a marsupialização, com uma taxa de recorrência de 33.3% num período médio de 32.5 meses.

Kaczmarzyk et al., (2010), apresentaram uma taxa de recorrência para o tratamento de enucleação simples de 26.09% e de 40% para os casos submetidos por marsupialização da lesão. Esta taxa de insucesso é semelhante à observada na presente análise, que atingiu 26,8%.

O sub grupo de tumores, que compreendiam as diversas modalidades terapêuticas adjuvantes, apresentou resultados de taxas de insucesso/ recorrência do tumor de 9.9%, (num intervalo de confiança de 95%), com um *follow-up* médio de 4.4 anos. Esta taxa é substancialmente inferior (2.9 vezes menor) à obtida no grupo dos tumores cuja metodologia cirúrgica foi a marsupialização ou a enucleação. O valor obtido é indicativo de que a associação com métodos adjuvantes pode ser favorável para

o prognóstico destas lesões, com redução das taxas de recorrência, o que vai de encontro à evidência presente na literatura (Blanas *et al.*, 2000; Morgan *et al.*, 2005; Shear & Speight, 2007; Gosau *et al.*, 2010; Zecha *et al.*, 2010).

Morgan *et al.*, em 2005, através do seu estudo, constataram que o tratamento do TOQ com enucleação seguida de ostectomia periférica estava associado a uma diminuição da taxa de recorrência. Kolokythas *et al.*, em 2007, apresentaram 8 lesões das quais 6 tinham um epitélio paraqueratinizado, com uma taxa de recorrência de 0% num período de 1.5-9 anos com esta metodologia de tratamento.

Gosau *et al.*, 2010, obtiveram uma estimativa de risco cumulativo de recorrências de 30% no terceiro ano em situações em que a exérese não foi seguida de medidas terapêuticas adjuvantes. Este risco cumulativo diminuiu para 15% no terceiro ano quando a enucleação do tumor foi seguida de aplicação de solução de Carnoy. Nesse estudo, 14 pacientes com TOQ foram tratados com enucleação da lesão e aplicação de solução de Carnoy na cavidade, com uma taxa de recorrência de 14.3% num período médio de 3.8 anos.

Zhao *et al.*, 2002, reportaram uma taxa de recorrência de 6.7% em 29 pacientes tratados com este método, num *follow-up* de 3-29 anos. A eficácia da combinação da enucleação com a solução de Carnoy foi também considerada por Morgan *et al.*, 2005, que apresentou uma taxa de recorrência nula dos pacientes sujeitos a esta abordagem cirúrgica.

Stoelinga, em 2001, referiu 3 recorrências em 82 lesões tratadas com enucleação, remoção da mucosa suprajacente e aplicação de solução de Carnoy, numa taxa de recorrência de 7.8% num período de *follow-up* que variou de 1 a 25 anos.

Schmidt (1999), num estudo de 33 lesões tratadas com enucleação e aplicação de nitrogénio líquido, apresentou uma taxa de recorrência das lesões de 9%.

Schmidt & Pogrel, em 2001, apresentaram um estudos que abrange o maior número de lesões tratadas com nitrogénio líquido, com uma taxa de recorrência de 11.5% num *follow-up* de 3.5 anos.

Tonietto *et al.*, (2011) apresentaram uma série de 9 casos submetidos a enucleação e posterior aplicação de nitrogénio líquido. Nenhuma recorrência foi registada durante o período de *follow-up* de 9 anos.

Nesta análise não foi possível avaliar pacientes submetidos a este procedimento cirúrgico, pelo que são necessários estudos com um número de amostras considerável, de modo a ser possível a obtenção de evidência quanto à eficácia deste tratamento no

TOQ.

A combinação da solução de *Carnoy* com ostectomia periférica posteriormente à enucleação também apresentou resultados positivos, com baixas taxa de recorrência associadas às lesões tratadas com estes métodos (Morgan *et al.*, 2005; Ribeiro Júnior *et al.*, 2012).

Em pacientes cuja terapêutica cirúrgica foi a ressecção em bloco, também não foi verificada qualquer recorrência da neoplasia. Apesar disso, esta modalidade terapêutica não foi considerada para a análise estatística devido ao número de amostras ( $n=3$ ), o que impossibilitava a obtenção de resultados válidos. Como referido, este método está associado a uma taxa de sucesso elevada, mas apresenta como contrapartida geralmente uma limitação na qualidade de vida destes pacientes. A opção de tratamento recai geralmente sobre tratamentos mais conservadores (Pitak-Arnnop *et al.*, 2010). No estudo realizado por Zhao *et al.*, em 2002, 76 pacientes foram tratados com este método, e nenhuma recorrência foi observada após um período de *follow-up* que variou entre os 3-11 anos. Bataineh & Al Qudah, 1998, verificaram que numa amostra de 31 TOQ tratados com ressecção marginal, nenhum paciente apresentou recorrência do tumor.

A principal falha na maioria dos estudos reside no facto de estes não considerarem a definição histopatológica atual da lesão de acordo com a classificação OMS (Barnes *et al.*, 2005) apesar de esta ter sido reclassificada há já 8 anos. Assim, muitos autores continuam a referir-se ao TOQ como queratoquisto odontogénico (que é atualmente referente à variante ortoqueratinizada da lesão) de acordo com a classificação da OMS de 1992.

Diversos autores consideram ainda a variante ortoqueratinizada e paraqueratinizada como sendo constituintes de uma mesma entidade, sem separação dos dados das duas lesões, o que condiciona a validade dos resultados obtidos, dado que a variante ortoqueratinizada apresenta taxas de recorrência menores, o que pode causar o enviesamento dos resultados obtidos.

Há ainda alguns autores que estabelecem o diagnóstico de paraqueratinizado e ortoqueratinizado com base na análise radiográfica da lesão, em que as lesões com aparência multilocular são paraqueratinizadas e as lesões uniloculares são ortoqueratinizada, o que torna o diagnóstico inadequado.

Torna-se assim indispensável a clarificação de que as duas entidades não só apresentam alterações microscópicas como uma biopatologia distinta. A variante paraqueratinizada da lesão (ou tumor odontogénico queratoquístico) apresenta um

comportamento muito mais agressivo localmente e uma taxa de recorrência que pode alcançar os 56%, enquanto a variante ortoqueratinizada (ou quisto odontogénico) apresenta taxas de recorrência que ronda os 2.2%. (Kaczmarzyk et al., 2012). Esta diferença deve ser realçada de uma forma explícita nos estudos sobre a variante ortoqueratinizada e paraqueratinizada.

O curto período *follow-up* verificado na maioria dos estudos vai possibilitar a ocorrência de resultados não fidedignos e com pouca significância. Isto verifica-se porque apesar de a maioria das recorrências ocorrer nos primeiros cinco anos após o tratamento, existem relatos de casos em que o surgimento das recorrências se verificou num período superior a 10, 23, e até mesmo 41 anos após o primeiro tratamento (Crowley *et al.*, em 1992; Stoelinga, 2003; Zhao *et al.*, 2002; Gonzáles-Alva et al., 2008; Gosau *et al.*, 2010; Pitak-Arnnp et al., 2010)).

Para além disso, existem estudos cujo *follow-up* não está padronizado no que se refere ao modo de monitorização dos pacientes.

No futuro, de modo a garantir a validade dos resultados apresentados, o *follow-up* mínimo considerado deve ser standarizado, sendo que a informação relativa a pacientes cujo *follow-up* foi perdido devem ser excluídos da análise.

Muitos casos clínicos consideram ainda pacientes com a síndrome de Gorlin-Goltz, sem separação dos dados correspondentes aos tumores de pacientes síndrómicos dos pacientes não-síndrómicos, o que vai interferir também na análise dos resultados, pois sabe-se que estes quando associados à síndrome ocorrem numa faixa etária inferior e têm maior tendência para apresentar lesões múltiplas recorrentes.

## 6. CONCLUSÕES

---

O tumor odontogénico é uma entidade que desde que foi relatada, há quase 60 anos, gera controvérsia entre médicos dentistas, cirurgiões maxilofaciais e patologistas. Tal deve-se ao seu comportamento localmente agressivo, à sua origem biopatológica única, às alterações genéticas que lhe estão associadas e à sua resposta amplamente variável em relação às diversas metodologias de tratamento existentes atualmente.

A literatura atualmente disponível não apresenta unanimidade sobre qual o método de abordagem cirúrgica indicado para o tratamento do TOQ, dado que este varia desde os métodos mais conservativos, como a marsupialização e a enucleação, até aos métodos mais agressivos, como a resseção em bloco. Tal facto reside na incoerência e variabilidade de critérios aplicados no estudo desta lesão, o que não permite uma análise homogénea dos casos presentes na literatura.

Atualmente não é portanto possível elucidar qual o método terapêutico que apresenta melhores resultados clínicos e que permite a obtenção de resultados previsíveis a longo prazo.

Foi possível demonstrar através desta dissertação que a combinação de abordagens cirúrgicas e a utilização de meios terapêuticos adjuntos, como a solução de *Carnoy*, ostectomia periférica ou nitrogénio líquido, pode apresentar resultados mais favoráveis que os verificados pela enucleação simples ou marsupialização da lesão.

A reclassificação desta lesão pela Organização Mundial de Saúde como tumor odontogénico continua a não ser consensual, havendo desacordo em relação a esta definição. Assim, a questão da natureza do TOQ mantém-se em aberto: afinal esta lesão é uma neoplasia quística benigna ou um quisto com elevado potencial agressivo? A elucidação quanto à nómima mais adequada é fulcral para a uniformidade dos critérios de diagnóstico e tratamento desta entidade. Só assim será possível a criação de estudos com variáveis de análise bem definidas e uniformes, visando a obtenção de resultados clinicamente aplicáveis na abordagem do TOQ.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Abdullah WA. Surgical management of keratocystic odontogenic tumour: a review article. *Saudi Dent J*. 2011; 23:61-5.
2. Agaram NP, Collins BM, Barnes L, Lomago D, Aldeeb B, Swalsky P, *et al*. Molecular analysis to demonstrate that odontogenic keratocysts are neoplastic. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128:313-7.
3. Ahlfors E, Larsson A, Sjögren S. The odontogenic keratocyst: a benign cystic tumor? *J Oral Maxillofac Surg*. 1984; 42(1):10-9.
4. Almeida P Jr, Cardoso Lde C, Garcia IR Jr, Magro-Filho O, Luvizuto ER, Felipini RC. Conservative approach to the treatment of keratocystic odontogenic tumor. *J Dent Child (Chic)*. 2010; 77(3):135-9.
5. Altini M, Cohen M. The follicular primordial cyst - odontogenic keratocyst. *Int J Oral Surg*. 1982; 11(3):175-82.
6. Anand VK, Arrowood JP Jr, Krolls SO. Odontogenic keratocysts: a study of 50 patients. *Laryngoscope*. 1995; 105(1):14-6.
7. Anavi Y, Gal G, Miron H, Calderon S, Allon DM. Decompression of odontogenic cystic lesions: clinical long-term study of 73 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011; 112(2):164-9.
8. Anniko M, Anneroth G, Bergstedt H, Ramström G. Jaw cysts with special regard to keratocyst recurrence. A long-term follow-up. *Arch Otorhinolaryngol*. 1981; 233(3):261-9.
9. Apajalahti S, Hagström J, Lindqvist C, Suomalainen A. Computerized tomography findings and recurrence of keratocystic odontogenic tumor of the mandible and maxillofacial region in a series of 46 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011; 111(3):29-37.
10. Arafat A, Lunin M. Odontogenic keratocysts. *J Baltimore Coll Dent Surg*. 1984; 36(2):5-13.
11. August M, Faquin WC, Troulis MJ, Kaban LB. Differentiation of odontogenic keratocyst epithelium after cyst decompression. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61(6):678-83; discussion 683-4.
12. Auluck A, Pai KM. Treatment of recurrent odontogenic keratocyst: a known but forgotten point. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2006; 44(1):74-5.



13. Bande CR, Prashant MC, Sumbh B, Pandilwar PK. Prevalence, treatment and recurrence of odontogenic keratocyst in central India. *J Maxillofac Oral Surg.* 2010; 9(2):146-9.
14. Barnes L, Everson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Kleihues R Sobin LH, series eds. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press, 2005; 306-7.
15. Bataineh AB, al Qudah M. Treatment of mandibular odontogenic keratocysts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 86(1):42-7.
16. Bell RB, Dierks EJ. Treatment options for the recurrent odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2003; 15(3):429-46.
17. Bhargava D, Deshpande A, Pogrel MA. Keratocystic odontogenic tumour (KCOT) – a cyst to a tumour. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 16:163-170.
18. Blanas N, Freund B, Schwartz M, Furst IM. Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst. *J Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000; 90:553-8.
19. Blanchaert RH, Ord RA. Vertical ramus compartment resection of the mandible for deeply invasive tumors. *J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 56(1):15-22.
20. Boffano P, Ruga E, Gallesio C. Keratocystic odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): preliminary retrospective review of epidemiologic, clinical, and radiologic features of 261 lesions from University of Turin. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(12):2994-9.
21. Boyne PJ, Hou D, Moretta C, Pritchard T. The multifocal nature of odontogenic keratocysts. *J Calif Dent Assoc.* 2005; 33(12):961-5.
22. Bradley PF, Fisher AD. The cryosurgery of bone. An experimental and clinical assessment. *Br J Oral Surg.* 1975; 13(2):111-27.
23. Bramley PA, Browne RM. Recurring odontogenic cysts. *Br J Oral Surg.* 1967; 5(2):106-16.
24. Bramley PA. Treatment of cysts of the jaws. *Proc R Soc Med.* 1971; 64(5):547-50.
25. Bramley PA. The odontogenic keratocyst- an approach to treatment. *Int J Oral Surg.* 1974; 3(5):337-41.
26. Brannon RB. The odontogenic keratocyst: a clinicopathologic study of 312 cases. Part I: clinical features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1976; 42:54-72.
27. Brannon RB. The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part II. Histologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1977; 43(2):233-55.

28. Brøndum N, Jensen VJ. Recurrence of keratocysts and decompression treatment. A long-term follow-up of forty-four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991; 72(3):265-9.
29. Browne RM. The odontogenic keratocyst. Clinical aspects. *Br Dent J.* 1970; 128(5):225-31.
30. Browne RM. The odontogenic keratocyst. Histological features and their correlation with clinical behavior. *Br Dent J.* 1971; 131:249-259.
31. Browne RM. Per[cyst]ent growth: the odontogenic keratocyst 40 years on. *Ann R Coll Surg Engl.* 1996; 78(5):426-33.
32. Bsoul SA, Paquette M, Terezhalmay GT, Moore WS. Odontogenic keratocyst. *Quintessence Int.* 2002; 33(5):400-1.
33. Buckley PC, Seldin EB, Dodson TB, August M. Multilocularity as Radiographic Marker of the Keratocystic Odontogenic Tumor. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70:320-4.
34. Cardesa A, Slootweg PJ (eds). *Pathology of head and neck.* 2006, Springer, Berlin.
35. Carlson ER. Odontogenic cysts and tumors. *In: Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery*, 2<sup>nd</sup> ed. Decker, Hamilton. 2004; pp 575.
36. Cavalcanti MG, Veltrini VC, Ruprecht A, Vicent SD, Robinson RA. Squamous-cell carcinoma arising from an odontogenic cyst- the importance of computed tomography in the diagnosis of malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 100:365-8.
37. Chaisuparat R, Coletti D, Kolokythas A, Ord RA, Nikitakis NG. Primary intraosseous odontogenic carcinoma arising in an odontogenic cyst or de novo: a clinicopathologic study of six new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101:194-200.
38. Chapelle KA, Stoelinga PJ, de Wilde PC, Brouns JJ, Voorsmit RA. Rational approach to diagnosis and treatment of ameloblastomas and odontogenic keratocysts. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 42(5):381-90.
39. Chirapathomsakul D, Sastravaha P, Jansisyanont P. A review of odontogenic keratocysts and the behavior of recurrences. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(1): 5-9.
40. Chow HT. Odontogenic keratocyst: a clinical experience in Singapore. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 86(5):573-7.
41. Chuong R, Donoff RB, Guralnick W. The odontogenic keratocyst. *J Oral*

- Maxillofac Surg. 1982; 40(12):797-802.
42. Cottom HE, Bshena FI, Speight PM, Craig GT, Jones AV. Histopathological features that predict the recurrence of odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med.* 2012; 41(5):408-14.
  43. Cranin AN, Madan S, Fayans E. Novel method of treating large cysts of jaws in children. *N Y State Dent J.* 1994; 60(2):41-4.
  44. Crowley TE, Kaugars GE, Gunsolley JC. Odontogenic keratocysts: a clinical and histological comparison of the parakeratin and orthokeratin variants. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 50(1): 22-6.
  45. Dabbs DJ, Schweitzer RJ, Schweitzer LE, Mantz F. Squamous cell carcinoma arising in recurrent odontogenic keratocyst: case report and literature review. *Head Neck.* 1994; 16(4):375-8.
  46. Dammer R, Niederdelmann H, Dammer P, Nuebler-Moritz M. Conservative or radical treatment of keratocysts: a retrospective review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 35(1):46-8.
  47. Diniz MG, Gomes CC, de Castro WH, Guimarães AL, De Paula AM, Amm H, *et al.* miR-15a/16-1 influences BCL2 expression in keratocystic odontogenic tumors. *Cell Oncol (Dordr).* 2012; 35(4):285-91.
  48. Donoff RB, Guralnick WC, Clayman L. Keratocysts of the jaws. *J Oral Surg.* 1972; 30(11):880-4.
  49. El-Hajj G, Anneroth G. Odontogenic keratocysts-a retrospective clinical and histologic study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1996; 25(2):124-9.
  50. Enislidis G, Fock N, Sulzbacher I, Ewers R. Conservative treatment of large cystic lesions of the mandible: a prospective study of the effect of decompression. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 42(6):546-50.
  51. Eryilmaz T, Ozmen S, Findikcioglu K, Kandal S, Aral M. Odontogenic keratocyst: an unusual location and review of the literature. *An Plast Surg.* 2009; 62(2): 210-2.
  52. Eversole LR, Sabes WR, Rovin S. Aggressive growth and neoplastic potential of odontogenic cysts: with special reference to central epidermoid and mucoepidermoid carcinomas. *Cancer.* 1975; 35(1):270-82.
  53. Eyre J, Zakrzewska JM. The conservative management of large odontogenic keratocysts. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 23(3):195-203.
  54. Farmand M, Makek M. Late results following the Brosch-procedure for treating large mandibular ramus cysts. *J Maxillofac Surg.* 1983; 11(5):211-5.

55. Fickling BW. Cysts of the jaw: a long-term survey of types and treatment. *Proc R Soc Med.* 1965; 58(11):847-54.
56. Finkelstein MW, Hellstein JW, Lake KS, Vincent SD. Keratocystic odontogenic tumor: A retrospective analysis of genetic, immunohistochemical and therapeutic features. Proposal of a multicenter clinical survey tool. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 116(1):75-83.
57. Forssell K, Sorvari TE, Oksala E. A clinical and radiographic study of odontogenic keratocysts in jaws. *Proc Finn Dent Soc.* 1974; 70(4):121-34.
58. Forssell K. The primordial cyst. A clinical and radiographic study. *Proc Finn Dent Soc.* 1980; 76(3):129-74.
59. Forssell K, Forssell H, Kahnberg KE. Recurrence of keratocysts. A long-term follow-up study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988; 17(1):25-8.
60. Frerich B, Cornelius CP, Wiethölter H. Critical time of exposure of the rabbit inferior alveolar nerve to *Carnoy's* solution. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994; 52(6):599-606.
61. Garlock JA, Pringle GA, Hicks ML. The odontogenic keratocyst: a potential endodontic misdiagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85(4):452-6.
62. Ghali GE, Connor MS. Surgical management of the odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2003; 15(3):383-92.
63. Godhi SS, Kukreja P. Keratocystic odontogenic tumor: a review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2009; 8(2):127-31.
64. Gomes CC, Diniz MG, Gomez RS. Review of the molecular pathogenesis of the odontogenic keratocyst. *Oral Oncology* 2009; 45(12):1011-4.
65. González-Alva P, Tanaka A, Oku Y, Yoshizawa D, Itoh S, Sakashita H, *et al.* Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective study of 183 cases. *J Oral Sci.* 2008; 50(2): 205-212.
66. Gosau M, Draenert FG, Müller S, Frerich B, Bürgers R, Reichert TE, *et al.* Two modifications in the treatment of keratocystic odontogenic tumors and the use of *Carnoy's* solution - a retrospective study lasting between 2 and 10 years. *Clin Oral Invest.* 2010; 14(1):27-34.
67. Grasmuck EA, Nelson BL. Keratocystic odontogenic tumor. *Head Neck Pathol.* 2010; 4:94-6.
68. Gryfe A, Gryfe JH. Isolated odontogenic keratocyst. *Can Med Assoc J.* 1977;

117(12):1392-4.

69. Güler N, Sençift K, Demirkol O. Conservative management of keratocystic odontogenic tumors of jaws. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012:680397. doi: 10.1100/2012/680397. Epub 2012 Feb 14.
70. Habibi A, Saghravanian N, Habibi M, Mellati E, Habibi M. Keratocystic odontogenic tumor: a 10-year retrospective study of 83 cases in an Iranian population. *J Oral Sci*. 2007; 49(3):229-35.
71. Henley J, Summerlin DJ, Tomich C, Zhang S, Cheng L. Molecular evidence supporting the neoplastic nature of odontogenic keratocyst: a laser capture microdissection study of 15 cases. *Histopathology* 2005; 47:582-6
72. Hennis HL 3rd, Stewart WC, Neville B, O'Connor KF, Apple DJ. Carcinoma arising in an odontogenic keratocyst with orbital invasion. *Doc Ophthalmol*. 1991; 77(1):73-9.
73. Hodgkinson DJ, Woods JE, Dahlin DC, Tolman DE. Keratocysts of the jaw. Clinicopathologic study of 79 patients. *Cancer*. 1978; 41(3):803-13.
74. Houpis C, Tosios KI, Merkourea S, Krithinakis S, Nikitakis N, Sklavounou A. Unusual odontogenic keratocyst of the maxillary sinus. *J Craniofac Surg*. 2011; 22(2):721-4.
75. Hsun-Tau C. A clinical experience in Singapore. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* (1998); 86:573-7.
76. Irvine GH, Bowerman JE. Mandibular keratocysts: surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1985; 23(3):204-9.
77. Iwai T, Hirota M, Maegawa J, Tohnai I. Use of methylene blue for precise peripheral ostectomy of keratocystic odontogenic tumour. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 49(8):84-5.
78. Jackson IT, Potparic Z, Fasching M, Schievink WI, Tidstrom K, Hussain K. Penetration of the skull base by dissecting keratocyst. *J Craniomaxillofac Surg*. 1993; 21(8):319-25.
79. Jattan R, De Silva HL, De Silva RK, Rich AM, Love RM. A case series of odontogenic keratocysts from a New Zealand population over a 20-year period. *N Z Dent J*. 2011; 107(4):112-6.
80. Jensen J, Sindet-Pedersen S, Simonsen EK. A comparative study of treatment of keratocysts by enucleation or enucleation combined with cryotherapy. A preliminary report. *J Craniomaxillofac Surg*. 1988; 16(8):362-5.

81. Johnson NR, Batstone MD, Savage NW. Management and recurrence of keratocystic odontogenic tumor: a systematic review, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 6 July 2012; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440312002246>
82. Jordan RCK, Speight PM. Current concepts of odontogenic tumours. *Diag Histopathol.* 2009; 15(6):303-10.
83. Jung YS, Lee SH, Park HS. Decompression of large odontogenic keratocysts of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63(2):267-71.
84. Kaczmarzyk T, Mojsa I, Stypulkowska J. A systematic review of the recurrence rate for keratocystic odontogenic tumour in relation to treatment modalities. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 41:756-767.
85. Kerr JT, Steger J, Sorensen D. Midline maxillary odontogenic keratocyst. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004; 113(9):688-90.
86. Koçak-Berberoglu H, Çakarar S, Brkić A, Gürkan-Koseoglu B, Altuğ-Aydil B, Keskin C. Three-dimensional cone-beam computed tomography for diagnosis of keratocystic odontogenic tumours; evaluation of four cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012; 17(6):1000-5.
87. Kolokythas A, Fernandes RP, Pazoki A, Ord RA. Odontogenic keratocyst: to decompress or not to decompress? A comparative study of decompression and enucleation versus resection/peripheral ostectomy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(4):640-4.
88. Köndell PA, Wiberg J. Odontogenic keratocysts. A follow-up study of 29 cases. *Swed Dent J.* 1988; 12(1-2):57-62.
89. Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M. Histological typing of odontogenic tumours: international histological classification of tumours. 2<sup>nd</sup> ed. London: Springer Verlag; 1992. P.35-6
90. Kubota Y, Imajo I, Itonaga R, Takenoshita Y. Effects of the patient's age and the size of the primary lesion on the speed of shrinkage after marsupialisation of keratocystic odontogenic tumours, dentigerous cysts, and radicular cysts. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 51(4):358-62.
91. Kuroyanagi N, Sakuma H, Miyabe S, Machida J, Kaetsu A, Yokoi M, *et al.* Prognostic factors for keratocystic odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): analysis of clinico-pathologic and immunohistochemical findings in cysts treated by enucleation. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38:386-392.

92. Lam KY, Chan AC. Odontogenic keratocysts: a clinicopathological study in Hong Kong Chinese. *Laryngoscope*. 2000; 110(8):1328-32.
93. Lee JW, Gates R, Wignall A. Squamous cell carcinoma arising from a keratocystic odontogenic tumor. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 145(2):356-7.
94. Leite TC, Meirelles Jr V, Janini MER. Odontogenic keratocystic tumor: A clinical and histopathologic retrospective study based on the new WHO classification. *Int. J. Odontostomat*. 2011; 5(3):227-234.
95. Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Epithelial cell proliferation in the odontogenic keratocyst. *Histochemical J*. 1994a; 23:184-9.
96. Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Quantification of PCNA (+) cells within odontogenic jaw cyst epithelium. *J Oral Pathol Med*. 1994b; 23:184-9.
97. Li TJ, Browne RM, Matthews JB. Epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts: a comparative immunocytochemical study of Ki67 in simple, recurrent and basal cell naevus syndrome (BCNS) - associated lesions. *J Oral Pathol Med*. 1995; 24: 221-6.
98. Li TJ. The odontogenic keratocyst: A Cyst, or a Cystic Neoplasm? *J Dent Res*. 2011; 90(2):133-142 2.
99. Lipovec A, Hren IN. Keratocysts in the jaws. *Radiol Oncol* 2004; 38(3):187-192.
100. MacDonald-Jankowski DS. The involvement of the maxillary antrum by odontogenic keratocysts. *Clin Radiol*. 1992; 45(1):31-3.
101. MacDonald-Jankowski DS, Li TK. Keratocystic odontogenic tumour in a Hong Kong community: The clinical and radiological features. *Dentomaxillofac Radiol*. 2010; 39:167.
102. MacDonald-Jankowski DS. Keratocystic odontogenic tumour: systematic review. *Dentomaxillofac Radiol*. 2011; 40(1):1-23.
103. Madras J, Lapointe H. Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of odontogenic keratocyst from cyst to tumour. *J Can Dent Assoc*. 2008; 74(2): 165-165h.
104. Makowski GJ, McGuff S, Van Sickels JE. Squamous cell carcinoma in a maxillary odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 59:76-80.
105. Malčić A, Jukić S, Anić I, Pavelić B, Kapitanović S, Kruslin B, *et al*. Alterations of FHIT and P53 genes in keratocystic odontogenic tumour, dentigerous cyst and radicular cyst. *J Oral Pathol Med*. 2008; 37(5):294-301.
106. Manor E, Kachko L, Puterman MB, Szabo G, Bodner L. Cystic lesions of the

- jaws - a clinicopathological study of 322 cases and review of the literature. *Int J Med Sci.* 2012; 9(1):20-6.
107. Marker P, Brøndum N, Clausen PP, Bastian HL. Treatment of large odontogenic keratocysts by decompression and later cystectomy: a long-term follow-up and a histologic study of 23 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1996; 82(2):122-31.
  108. Matsuzaki H, Yanagi Y, Katase N, Nagatsuka H, Hara M, Ashida M, *et al.* Case series: conditions inhibiting eruption of permanent first molars. *Pediatr Dent.* 2013; 35(1):67-70.
  109. Maurette PE, Jorge J, de Moraes M. Conservative treatment protocol of odontogenic keratocyst: a preliminary study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64(3):379-83.
  110. McIvor M. The radiological features of odontogenic keratocysts. *Br J Oral Surg.* 1972; 10(2):116-25.
  111. Meara JG, Li KK, Shah SS, Cunningham MJ. Odontogenic keratocysts in the pediatric population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 122: 725-8.
  112. Meara JG, Shah S, Li KK, Cunningham MJ. The odontogenic keratocyst: a 20-year clinicopathologic review. *Laryngoscope.* 1998; 108(2):280-3.
  113. Meiselman F. Surgical management of the odontogenic keratocyst: conservative approach. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994; 52:960-3.
  114. Mello LA, Gurgel CA, Ramos EA, de Souza RO, Schlaepfer-Sales CB, de Azevedo RA, *et al.* Keratocystic odontogenic tumour: an experience in the Northeast of Brazil. *Srp Arh Celok Lek.* 2011; 139(5-6):291-7.
  115. Mendes RA, Carvalho JFC, van der Waal I. Biological pathways involved in the aggressive behavior of the keratocystic odontogenic tumor and possible implications for molecular oriented treatment – An overview. *Oral Oncol.* 2010a; 46:219-225.
  116. Mendes RA, Carvalho JFC, van der Waal I. Characterization and management of the keratocystic odontogenic tumor in relation to its pathological and biological features. *Oral Oncol.* 2010b; 46:470-5.
  117. Meningaud JP, Oprean N, Pitak-Arnrop P, Bertrand JC. Odontogenic cysts: a clinical study of 695 cases. *J Oral Sci.* 2006; 48(2):59-62.
  118. Miller NM, Campbell CM, Deas DE. Reconstructive surgical management of a recurrent odontogenic keratocyst: case report and 1-year follow-up. *Tex Dent J.*



- 2011; 128(1):35-42.
119. Minić AJ. Primary intraosseous cell carcinoma arising in a mandibular keratocyst. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1992; 21:163-5.
  120. Mitrou GK, Tosios KI, Kyroudi A, Sklavounou A. Odontogenic keratocyst expresses vascular endothelial growth factor: na immunohistochemical study. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38:470-5.
  121. Moody JB, Quigley N, Sutley SH, Ferguson HW. Odontogenic keratocyst. *Gen Dent.* 1997; 45(2):172-6.
  122. Moreira PR, Guimarães MM, Guimarães AL, Diniz MG, Gomes CC, Brito JA, *et al.* Methylation of P16, P21, P27, RB1 and P53 genes in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol and Medicine* 2009; 38(1):99-103.
  123. Mozaffari E, Marmor DS, Alawi F. Odontogenic keratocyst with a misleading clinical and radiologic appearance. *Quintessence Int.* 2007; 38(10):837-41.
  124. Myoung H, Hong SP, Hong SD, Lee JI, Lim CY, Choung PH, *et al.* Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91(3):328-33.
  125. Nakamura T, Ishida J, Nakano Y, Ishii T, Fukumoto M, Izumi H, *et al.* A study of cysts in the oral region. Cysts of the jaw. *J Nihon Univ Sch Dent.* 1995; 37(1):33-40.
  126. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and maxillofacial pathology, 3<sup>rd</sup> edn. Saunders, Philadelphia. 2009
  127. Ninomiya T, Kubota Y, Koji T, Shirasuna K. Marsupialization inhibits interleukin-1alpha expression and epithelial cell proliferation in odontogenic keratocysts. *J Oral Pathol Med.* 2002; 31(9):526-33.
  128. Nishikawa M, Yamamoto G, Keisuke O, Saito S, Inui T, Nishida N, *et al.* Orthodontic treatment of deep impacted teeth in multiple keratocystic odontogenic tumor. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69(6):1691-3.
  129. Oda D, Rivera V, Ghanee N, Kenny EA, Dawson KH. Odontogenic keratocyst: the northwestern USA experience. *J Contemp Dent Pract.* 2000; 1(2):60-74.
  130. Ogata S, Kubota Y, Yamashiro T, Takeuchi H, Ninomiya T, Suyama Y, *et al.* Signaling pathways regulating IL-1alpha-induced COX-2 expression. *J Dent Res* (2007); 86:186-191.
  131. Oikarinen VJ. Keratocyst recurrences at intervals of more than 10 years: case

- reports. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1990; 28(1):47-9.
132. O'Neill R, Al-Hezaimi K. Identification of an odontogenic keratocyst and treatment with guided tissue regeneration: case report. *J Can Dent Assoc.* 2011; 77:b6.
  133. Panders AK, Haddlers HN. Solitary keratocysts of the jaws. *J Oral Surg.* 1969; 27(12):931-8.
  134. Partridge M, Towers JF. The primordial cyst (odontogenic keratocyst): its tumour-like characteristics and behaviour. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1987; 25(4):271-9.
  135. Partridge M, Costea DE, Huang X. The changing face of p53 in head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 36:1123-1138.
  136. Payne TF. An analysis of the clinical and histopathologic parameters of the odontogenic keratocyst. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972; 33(4):538-46.
  137. Philipsen HP. OM Keratocyster (kolestea-tomer). I. Kaeberne. *Tandiaegebladet.* 1956; 60: 693-980.
  138. Philipsen HP, Reichart PA. Revision of the 1992 edition of the WHO histological typing of odontogenic tumors. A suggestion. *J Oral Pathol Med.* 2002; 31:253-8.
  139. Pindborg JJ, Hansen J. Studies on odontogenic cyst epithelium. 2. Clinical and roentgenologic aspects of odontogenic keratocysts. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963; 58: 283-94.
  140. Pippi R, Vitolo D. A clinical radiographic and histologic revaluation of a 10 years sample of surgically treated cysts of the jaws, with special emphasis on keratocysts. *Minerva Stomatol.* 2004; 53(5):251-61.
  141. Pitak-Arnnop P. Enucleation of keratocystic odontogenic tumours: study interpretation, technical refinement and future research. *Clin Oral Investig.* 2010a; 14(6):719-21.
  142. Pitak-Arnnop P, Chaine A, Oprean N, Dhanuthai K, Bertrand JC, Bertolus C. Management of odontogenic keratocysts of the jaws: a ten-year experience with 120 consecutive lesions. *J Craniomaxillofac Surg.* 2010b; 38(5):358-64.
  143. Pogrel MA. The use of liquid nitrogen therapy in the management of locally aggressive bone lesions. *J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 51(3):269-73.
  144. Pogrel MA. The management of lesions of the jaws with liquid nitrogen cryotherapy. *J Calif Dent Assoc.* 1995; 23(12):54-7.

145. Pogrel MA. Decompression and marsupialization as a treatment for the odontogenic keratocyst. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2003; 15(3):415-27.
146. Pogrel MA, Jordan RC. Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62(6):651-5.
147. Pogrel MA. Treatment of keratocysts: the case for decompression and marsupialization. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63(11):1667-73.
148. Radden BG, Reade PC. Odontogenic keratocysts. *Pathology.* 1973; 5(4):325-34.
149. Regezi JA, Sciubba JJ. Oral pathology. Clinical-pathologic correlations. Philadelphia: Saunders; 1993. p. 362-97.
150. Ribeiro AL, Nobre RM, Alves-Junior SM, Kataoka MS, Barroso RF, Jaeger RG, *et al.* Matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, and growth factors regulate the aggressiveness and proliferative activity of keratocystic odontogenic tumors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114(4):487-96.
151. Ribeiro Júnior O, Borba AM, Alves CAF, Guimarães Júnior J. Complications of Carnoy solution in the treatment of odontogenic tumors. *RGO.* 2007; 55: 263-6.
152. Ribeiro Júnior O, Borba AM, Alves CA, de Gouveia MM, Coracin FL, Guimarães Júnior J. Keratocystic odontogenic tumors and *Carnoy's* solution: results and complications assessment. *Oral Dis.* 2012; 18(6):548-57.
153. Rittersma J, van Gool AV. Surgical access to multicystic lesions, by sagittal splitting of the lower jaw. *J Maxillofac Surg.* 1979; 7(3):246-50.
154. Rossi D, Borgonovo AE, Vavassori V, Poli PP, Santoro F. Combined treatment of odontogenic keratocysts: initial marsupialization and successive enucleation with peripheral ostectomy plus *Carnoy's* solution application. A five-year follow-up experience. *Minerva Stomatol.* 2012; 61(4):101-12.
155. Rud J, Pindborg JJ. Odontogenic keratocysts: a follow-up study of 21 cases. *J Oral Surg.* 1969; 27(5):323-30.
156. Salmassy DA, Pogrel MA. Liquid nitrogen cryosurgery and immediate bone grafting in the management of aggressive primary jaw lesions. *J Oral Maxillofac Surg.* 1995; 53(7):784-90.
157. Sansare K, Raghav M, Mupparapu M, Mundada N, Karjodkar FR, Bansal S, *et al.* Keratocystic odontogenic tumor: systematic review with analysis of 72 additional cases from Mumbai, India. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013; 115(1):128-39.

158. Scartezini GR, Oliveira GC, Guedes OA, Decurcio DA, de Carvalhosa AA, Estrela C. Diagnostic and treatment features of keratocystic odontogenic tumors. *Stomatos Canoas*. 2012; 18(35): 9-15.
159. Schmidt BL, Pogrel MA. The use of enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001; 59(7):720-5; discussion 726-7.
160. Schussel JL, Stramandinoli RT, Dissenha JL, Avila LF, Sassi LM. Retrospective study of 25 cases of keratocystic odontogenic tumor: epidemiology and treatment. *J Contemp Dent Pract*. 2011; 12(2):100-3.
161. Sciubba JJ, Fantasia JE, Kahn LB, eds. *Atlas of tumor pathology: tumors and cysts of the jaw*. 3<sup>rd</sup> ed. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1999: 34-40.
162. Selvi F, Tekkesin MS, Cakarar S, Isler SC, Keskin C. Keratocystic odontogenic tumors: predictive factors of recurrence by Ki-67 and AgNOR labelling. *Int J Med Sci*. 2012; 9(4):262-8.
163. Semi RS, Thapliyal GK, Menon S. Surgical management of recurrent odontogenic keratocyst. *J Maxillofac Oral Surg*. 2010; 9(2):202-4.
164. Senguven B, Oygur T. Investigation of interleukin-1 alpha and interleukin-6 expression and interleukin-1 alpha gene polymorphism in keratocystic odontogenic tumors and ameloblastomas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16: E467-472.
165. Sharif FNJ, Oliver R, Sweet C, Sharif MO. Interventions for the treatment of keratocystic odontogenic tumours (KCOT, odontogenic keratocysts (OKC)). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8; (9).
166. Shear M. The aggressive nature of the odontogenic keratocyst: is it a benign cystic neoplasm? Part 2. Proliferation and genetic studies. *Oral Oncol*. 2002; 38(4): 323-331.
167. Shear M. Odontogenic keratocysts: clinical features. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am*. 2003; 15: 335-345.
168. Shear M, Speight P. *Cysts of the oral and maxillofacial regions*, 4<sup>th</sup> edn. 2007, Blackwell Munksgaard, Oxford.
169. Shirani G, Arshad M, Mohammadi F. Immediate reconstruction of a large mandibular defect of locally invasive benign lesions (a new method). *J Craniofac Surg*. 2007; 18(6):1422-8.
170. Shudou H, Sasaki M, Yamashiro T, Tsunomachi S, Takenoshita Y, Kubota Y, *et*

- al.* Marsupialisation for keratocystic odontogenic tumours in the mandible: longitudinal image analysis of tumour size using 3D visualised CT scans. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 41(3):290-6.
171. Simiyu BN, Butt F, Dimba EA, Wagaiyu EG, Awange DO, Guthua SW, *et al.* Keratocystic odontogenic tumours of the jaws and associated pathologies: a 10-year clinicopathologic audit in a referral teaching hospital in Kenya. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013; 41(3):230-4.
  172. Singh HP, Nayar A, Raj A, Kumar P. Are All Odontogenic Keratocysts Keratocystic Odontogenic Tumors? Correlation between Imaging Features and Epithelial Cell Proliferation. *J Clin Imaging Sci.* 2012; 3:3.
  173. Sivanmalai S, Kandhasamy K, Prabu N, Prince CN, Prabu CS. *Carnoy's* solution in the mangement of odontogenic keratocyst. *J Pharm Bioallied Sci.* 2012; 4(Suppl 2):183-5.
  174. Sortino F, Buscemi R. Clinical-statistic survey regarding odontogenic keratocysts in a sample of population in Eastern Sicily. *Minerva Stomatol.* 2002; 51(9):361-9.
  175. Stathopoulos P, Mezitis M, Kappatos C, Titsinides S, Stylogianni E. Cysts and tumors associated with impacted third molars: is prophylactic removal justified? *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69(2):405-8.
  176. Stoelinga PJW, Peters JH. A note on the origin of keratocysts of the jaws. *Int J Oral Surg* (1973); 2:37-44
  177. Stoelinga PJ, Bronkhorst FB. The incidence, multiple presentation and recurrence of aggressive cysts of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg.* 1988; 16(4):184-95.
  178. Stoelinga PJW. Long-term follow-up on keratocysts treated according to a defined protocol. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001; 30: 14-25.
  179. Stoelinga PJW. Etiology and pathogenesis of keratocysts. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am.* 2003; 15: 317-324.
  180. Stoelinga PJW. Excision of the overlying, attached mucosa, in conjunction with cyst enucleation and treatment of the bony defect with *Carnoy* solution. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2003; 15(3):407-14.
  181. Stoelinga PJW. The treatment of odontogenic keratocysts by excision of the overlying, attached mucosa, enucleation, and treatment of the bony effect with *Carnoy* solution. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 63: 1662-6.

182. Stoelinga, PJW. Keratocysts. *Int J Oral Maxillofac Surg.* (2011); 40(10):1017
183. Stoelinga PJW. The Management of Aggressive Cysts of the Jaws. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012; 11(1):2-12.
184. Swanson AE. The recalcitrant keratocyst. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1986; 15(4):451-6.
185. Tabrizi R, Özkan BT, Dehgani A, Langner NJ. Marsupialization as a treatment option for the odontogenic keratocyst. *J Craniofac Surg.* 2012; 23(5):459-61.
186. Tan ZZ, Liu B, Wei JX, Zou H, Zhao YF. Effects of mandibular odontogenic keratocyst surgery and removable partial prostheses on masticatory performance. *J Prosthet Dent.* 2007; 97(2):107-11.
187. Tan B, Yan TS, Shermin L, Teck KC, Yoke PC, Goh C, Balakrishnan A. Malignant transformation of keratocystic odontogenic tumour: Two case reports. *Am J Otolaryngol.* *In press*, 2013
188. Thomas M, Tackett JC, Desai P. The incredible odontogenic keratocyst. *N Y State Dent J.* 1992; 58(1):31-3.
189. Titinchi F, Nortje CJ. Keratocystic odontogenic tumor: a recurrence analysis of clinical and radiographic parameters. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 114(1):136-42.
190. Toller PA. Origin and growth of cysts of the jaws. *Ann R Coll Surg Engl.* 1967; 40(5):306-36.
191. Toller PA. Protein substances in odontogenic cyst fluids. *Br Dent J.* 1970; 128:317-322.
192. Tolstunov L, Treasure T. Surgical treatment algorithm for odontogenic keratocyst: combined treatment of odontogenic keratocyst and mandibular defect with marsupialization, enucleation, iliac crest bone graft, and dental implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(5):1025-36.
193. Tonietto L, Borges HO, Martins CA, Silva DN, Sant'Ana Filho M. Enucleation and liquid nitrogen cryotherapy in the treatment of keratocystic odontogenic tumors: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69(6):112-7.
194. van Rensburg LJ, Paquette M, Morkel JA, Nortje CJ. Correlative MRI and CT imaging of the odontogenic keratocyst: a review of twenty-one cases. *Oral Maxillofac Surg.* 2003; 15: 363-382.
195. Vedtofte P, Praetorius F. Recurrence of the odontogenic keratocyst in relation to clinical and histological features. A 20-year follow-up study of 72 patients. *Int J*

- Oral Surg. 1979; 8(6):412-20.
196. Vencio EF, Mota A, de Melo Pinho C, Dias Filho AA. Odontogenic keratocyst in maxillary sinus with invasive behaviour. J Oral Pathol Med. 2006; 35(4):249-51.
  197. Vicente-Barrero M, Báez-Marrero O, Alfonso-Martín JL, Knezevic M, Báez-Acosta B, Camacho-García Mdel C, *et al.* Cartilage in the walls of odontogenic keratocyst. Med Oral. 2004; 9(3):268-70.
  198. Voorsmit RA, Stoelinga PJW, van Haelst UJ. The management of keratocysts. J Maxillofac Surg. 1981; 9: 228-236.
  199. Wang H-C, Li T-J. The growth and osteoclastogenic effects of fibroblasts isolated from keratocystic odontogenic tumor. Oral Diseases. 2013; 19:162-8.
  200. Webb DJ, Brockbank J. Treatment of the odontogenic keratocyst by combined enucleation and cryosurgery. Int J Oral Surg. 1984; 13(6):506-10.
  201. Weber A, Wittekind C, Tannapfel A. Genetic and epigenetic alterations of 9p21 gene products in benign and malignant tumors of head and neck. Pathology, Research and Practice 2003; 199:391-7.
  202. Wetmore SJ, Billie JD, Howe A, Wetzel W. Odontogenic keratocyst: diagnosis and treatment. Otolaryngol Head Neck Surg. 1983; 91(2):167-72.
  203. Williams TP, Connor FA Jr. Surgical management of the odontogenic keratocyst: aggressive approach. J Oral Maxillofac Surg. 1994; 52:964-6.
  204. Wong GB. [Odontogenic keratocysts: patient followup key to preventing cyst recurrence]. Ont Dent. 1987; 64(1):19-21.
  205. Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. The odontogenic keratocyst and its occurrence in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1987a; 64:727-730.
  206. Woolgar JA, Rippin JW, Browne RM. A comparative study of the clinical and histological features of recurrent and non-recurrent odontogenic keratocysts. J Oral Pathol. 1987b; 16(3):124-8.
  207. Worrall SF. Recurrent odontogenic keratocyst within the temporalis muscle. Br J Oral Maxillofac Surg. 1992; 30(1):59-62.
  208. Yagyu T, Kirita T, Sasahira T, Moriwaka Y, Yamamoto K, Kuniyasu H. Recurrence of keratocystic odontogenic tumor: clinicopathological features and immunohistochemical study of the Hedgehog signaling pathway. Pathobiology. 2008; 75(3):171-6.

209. Yang SI, Park YI, Choi SY, Kim JW, Kim CS. A retrospective study of 220 cases of keratocystic odontogenic tumor (KCOT) in 181 patients. *As J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 23(3): 117-121.
210. Zachariades N, Papanicolaou S, Triantafyllou D. Odontogenic keratocysts: review of the literature and report of sixteen cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985; 43(3):177-82.
211. Zachariades N, Markaki S, Karabela-Bouropoulou V. Squamous cell carcinoma developing in an odontogenic keratocyst. *Arch Anat Cytol Pathol.* 1995; 43(5-6):350-3.
212. Zhao YF, Wei JX, Wang SP. Treatment of odontogenic keratocysts: a follow-up of 255 Chinese patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 94(2):151-6.
213. Zhao Y, Liu B, Wang SP, Wang YN. Computed densitometry of panoramic radiographs in evaluation of bone healing after enucleation of mandibular odontogenic keratocysts. *Chin J Dent Res.* 2010; 13(2):123-6.
214. Zhao YF, Liu B, Han QB, Wang SP, Wang YN. Changes in bone density and cyst volume after marsupialization of mandibular odontogenic keratocysts (keratocystic odontogenic tumors). *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69(5):1361-6.
215. Zhou H, Hou R, Ma Q, Wu K, Ding Y, Qin R, *et al.* Secondary healing after removal of large keratocystic odontogenic tumor in the mandible: enucleation followed by open packing of iodoform gauze. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012; 70(7):1523-30.



## 8. ANEXOS

---

### ANEXO I

---

#### Classificação histológica dos tumores odontogénicos

##### I. Tumores Malignos

ICD 10 –O\*

##### **I.I Carcinomas odontogénicos**

Ameloblastoma metastizante	9310/3
Carcinoma ameloblástico	9270/3
Primário	
Secundário	
Carcinoma escamoso intraósseo primário	9270/3
Sólido	
Derivado do tumor odontogénico queratoquístico	
Derivado de quistos odontogénicos	
Carcinoma odontogénico de células claras	9341/3
Carcinoma odontogénico de células fantasma	9302/3

##### **I.II Sarcomas odontogénicos**

Fibrossarcoma ameloblástico	9330/3
Fibroentinossarcoma/ fibrodontossarcoma ameloblástico	9290/3

##### II. Tumores Benignos

##### **II.I. Epitélio odontogénico com estroma fibroso maduro, sem ectomesênquima odontogénico**

Ameloblastoma	9310/0
Sólido/multiquístico	
Extraósseo/periférico	
Desmoplásico	
Uniquístico	

Tumor odontogénico escamoso	9312/0
Tumor odontogénico epitelial calcificante	9340/0
Tumor odontogénico adenomatóide	9300/0
Tumor odontogénico queratoquístico	9270/0

## **II.II Epitélio odontogénico com ectomesênquima odontogénico, com ou sem formação de tecidos tuos**

Fibroma ameloblástico	9330/0
Fibroentinoma ameloblástico	9271/0
Fibroodontoma ameloblástico	9290/0
Odontoma	9280/0
Complexo	
Composto	
Odontoameloblastoma	9311/0
Tumor odontogénico quístico calcificante	9301/0
Tumor dentinogénico de células fantasma	9302/0

## **II.III Mesênquima e/ou ectomesênquima odontogénico, com ou sem epitélio odontogénico**

Fibroma odontogénico	9321/0
Mixoma odontogénico/mixofibroma	9320/0
Cementoblastoma	9373/0

## **III. Outros tumores**

Tumor neuroectodérmico melanótico da infância	9363/0
---	--------

## **IV. Lesões ósseas relacionadas**

Fibroma ossificante	9262/0
Displasia fibrosa	74910
Displasias ósseas	9272/0
Lesão central de células gigantes	44130
Querubismo	70980
Quisto ósseo aneurismático	33640

Quisto ósseo simples	33404
----------------------	-------

## V. Quistos epiteliais

### V.I. Desenvolvimento

#### Odontogénicos

Quistos gengivais do recém-nascido	26549
Quisto gengiva do adulto	26540
Quisto odontogénico ortoqueratinizado	26530
Quisto dentígero	26560
Quisto periodontal lateral	26520
Quisto odontogénico glandular	26520

#### Não-odontogénicos

Quisto nasopalatino	26600
Quisto nasolabial	26500

### V.II. Inflamatórios

Quisto radicular	43800
Apical ou lateral	
Residual	
Quisto paradentário	26520

\* Código morfológico da classificação internacional das doenças oncológicas (*International classification of diseases for oncology ICD- O*). O comportamento é codificado como /0 para tumores benignos, /3 para malignos e /1 para indeterminados.

## ANEXO II

Critérios de inclusão
<b>1. Artigos escritos em inglês ou português</b> – foram incluídos na análise inicial todos os artigos escritos em português e em inglês, com <i>abstract</i> disponível, nas bases de dados acima referidas;
<b>2. Estudos em humanos</b> – foram considerados estudos que apresentassem casos do tumor em humanos;
<b>3. Número de TOQ superior a dez amostras por estudo</b> – foram avaliados apenas os estudos que apresentassem uma amostra superior a dez TOQ, de modo a que a amostra seja significativa para análise;
<b>4. Adequada descrição do processo de seleção de pacientes</b> – foi requerida a descrição clara e objetiva do método de seleção dos pacientes incluídos. Para que a análise não seja enviesada, foi exigida uma seleção consecutiva de pacientes nos artigos apresentados bem como a coleção completa dos casos, de modo a garantir uma inclusão sucessiva dos mesmos;
<b>5. Tumor odontogénico queratoquístico intraósseo</b> – só a variante intraóssea paraqueratinizada foi considerada nesta análise, por ser a única que se enquadra na definição atual da Organização Mundial de Saúde (Barnes <i>et al.</i> , 2005);
<b>6. Análise histológica adequada</b> – foram incluídos para análise os casos de tumores queratoquísticos odontogénicos avaliados histopatologicamente de acordo com a descrição estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (Barnes <i>et al.</i> , 2005);
<b>7. Descrição adequada do tratamento</b> – foram apenas incluídos os casos que apresentam detalhe suficiente no método terapêutico aplicado, de modo a poder ser feita a associação e análise entre estudos em pacientes sujeitos ao mesmo tipo de tratamento;
<b>8. Descrição adequada do follow-up</b> – foram abrangidos os casos em que foram descritos, o número de pacientes sujeitos a um <i>follow-up</i> discriminado e adequado (com exame clínico e radiográfico para avaliar possíveis recorrências);
<b>9. Período de follow-up mínimo de 1 ano após tratamento</b> – após término do tratamento, foram considerados para análise os estudos cujos pacientes foram acompanhados em consultas periódicas para avaliação de possíveis recorrências num período de mínimo de 1 ano;
<b>10. Descrição adequada de recorrências</b> – foram considerados os estudos, que em casos de recorrência do tumor, fizeram uma recolha de informação clínica adequada (tempo decorrido desde o tratamento até à data da recorrência), de modo a permitir a associação (ratio) entre modalidades terapêuticas e a recorrência da neoplasia.

Tabela 4- Critérios de inclusão aplicados na análise de dados

## ANEXO II

<b>Critérios de exclusão</b>
<b>1. Processo inadequado de seleção de pacientes</b> – estudos em que não foi aplicado um método de seleção clara e consecutiva dos casos ou em que se verificou a coleção incompleta dos mesmos, foram excluídos da análise;
<b>2. Número de TOQ inferior a dez amostras por estudo</b> – foram excluídos todos os artigos com uma amostra inferior a dez casos do tumor;
<b>3. Quisto odontogénico queratoquístico e/ou lesões que apresentem orto e paraqueratinização</b> – foram excluídos todos os estudos que incluíam as variantes ortoqueratinizada e/ou orto e paraqueratinizada da lesão, por não estarem incluídas na definição atual de TOQ pela Organização Mundial de Saúde (Barnes <i>et al.</i> , 2005);
<b>4. Síndrome de Gorlin-Goltz</b> – estudos com amostras de pacientes que apresentem ou que não façam a separação dos dados relativos a esta rara síndrome autossómica dominante foram excluídos;
<b>5. Variante extraóssea (periférica) ou sólida do tumor</b> – foram excluídos os casos clínicos que englobassem a variante extraóssea ou sólida desta lesão, por não se enquadrarem na definição de tumor odontogénico queratoquístico da Organização Mundial de Saúde (Barnes <i>et al.</i> , 2005);
<b>6. Avaliação histológica inadequada</b> – foram excluídos todos os estudos que não apresentassem uma avaliação histológica dos casos clínicos ou que esta avaliação não coincidissem com a definição histopatológica atual da Organização Mundial de Saúde (Barnes <i>et al.</i> , 2005);
<b>7. Descrição insuficiente do(s) método(s) de tratamento(s)</b> – não foram considerados casos que não apresentassem com detalhe suficiente os métodos terapêuticos aplicados;
<b>8. Descrição inadequada do <i>follow-up</i></b> – pacientes que não foram submetidos a um <i>follow-up</i> com parâmetros precisos (clínicos e radiográficos) e explícitos, foram excluídos da análise;
<b>9. Período de <i>follow-up</i> inferior a 1 ano após tratamento(s)</b> – devido à elevada taxa de recorrência deste tumor a longo prazo (num período superior a 5 anos), foram excluídos todos os estudos que não apresentassem um seguimento regular dos pacientes até 1 ano após o término do tratamento;
<b>10. Descrição incompleta/insuficiente das recorrências</b> – estudos que não efetuaram uma recolha de informação clínica apropriada no período pós-tratamento, foram excluídos.

Tabela 5 - Critérios de exclusão aplicados na análise de dados

## ANEXO III

<b>Autor principal e data de publicação</b>	<b>Título do artigo</b>	<b>Critério de exclusão aplicado</b>
Pindborg & Hansen, 1963	Studies on odontogenic cyst epithelium. II. Clinical and roentgenologic aspects of odontogenic keratocysts	6
Fickling, 1965	Cysts of the jaw: a long-term survey of types and treatment	6
Bramley, 1967	Recurring odontogenic cysts	6
Troller, 1967	Origin and growth of cysts of the jaws	6
Panders & Haddlers, 1969	Solitary keratocysts of the jaws	6
Rud & Pindborg, 1969	Odontogenic keratocysts: a follow-up study of 21 cases	6
Browne, 1970	The odontogenic keratocyst: clinical aspects	6
Bramley, 1971	Treatment of cysts of the jaws	6
Browne, 1971	The odontogenic keratocyst. Histological features and their correlation with clinical behaviour	6
Donoff <i>et al.</i> , 1972	Keratocysts of the jaws	6
McIvor, 1972	The radiological features of odontogenic keratocysts	6
Payne, 1972	An analysis of the clinical and histopathologic parameters of the odontogenic keratocyst	6
Radden & Reade, 1973	Odontogenic keratocysts	6
Bramley, 1974	The odontogenic keratocyst: an approach to treatment	6
Forssell <i>et al.</i> , 1974	A clinical and radiographic study of odontogenic keratocysts in jaws	6
Bradley & Fisher, 1975	The cryosurgery of bone. An experimental and clinical assessment.	6
Eversole <i>et al.</i> , 1975	Aggressive growth and neoplastic potential of odontogenic cysts: with special reference to central epidermoid and mucoepidermoid carcinomas	6
Brannon, 1976	The odontogenic keratocyst. A clinicopathologic study of 312 cases. Part I. Clinical features	4,6
Brannon, 1977	The odontogenic keratocyst. A clinicopathological study of 312 cases. Part II. Histological features	4,6
Gryfe & Gryfe, 1977	Isolated odontogenic keratocyst	6
Hodgkinson <i>et al.</i> , 1978	Keratocysts of the jaw: clinicopathological study of 79 patients	6
Rittersma & van Gool, 1979	Surgical access to multicystic lesions by sagittal splitting of the lower jaw	2,6,7
Vedtofte & Prætorius, 1979	Recurrence of the odontogenic keratocyst in relation to clinical and histological features. A 20 year follow-up study of 72 patients	6,9
Forssell <i>et al.</i> , 1980	The primordial cyst. A clinical and radiographic study	6
Anniko <i>et al.</i> , 1981	Jaw cysts with special regard to keratocyst recurrence. A long-term follow-up	6
Voorsmit <i>et al.</i> , 1981	The management of keratocysts	6
Altini & Cohen, 1982	The follicular primordial cyst—odontogenic keratocyst	6
Chuong <i>et al.</i> , 1982	The odontogenic keratocyst	6
Farmand & Makek, 1983	Late results following the Brosch-procedure for treating large mandibular ramus cysts	4,6

Wetmore <i>et al.</i> , 1983	Odontogenic keratocyst: diagnosis and treatment	6
Ahlfors <i>et al.</i> , 1984	The odontogenic keratocyst: a benign cystic tumor?	4,6
Arafat & Lunin, 1984	Odontogenic keratocysts	6
Webb & Brockbank, 1984	Treatment of the odontogenic keratocyst by combined enucleation and cryosurgery	2,6
Eyre & Zakrzewska, 1985	The conservative management of large odontogenic keratocysts	6
Irvine & Bowerman, 1985	Mandibular keratocysts: surgical management	6
Zachariades <i>et al.</i> , 1985	Odontogenic keratocysts: review of the literature and report of 16 cases	4,6
Swanson, 1986	The recalcitrant keratocyst	2,6
Partridge & Towers, 1987	The primordial cyst (odontogenic keratocyst): its tumour-like characteristics and behaviour	6
Woolgar <i>et al.</i> , 1987b	A comparative study of the clinical and histological features of recurrent and non-recurrent odontogenic keratocysts	6
Wong, 1987	Odontogenic keratocysts: patient followup key to preventing cyst recurrence	6
Forssell <i>et al.</i> , 1988	Recurrence of keratocysts: a long term follow-up study	4,6
Jensen <i>et al.</i> , 1988	A comparative study of treatment of keratocysts by enucleation or enucleation combined with cryotherapy	6,8
Köndell & Wiberg, 1988	Odontogenic keratocyst. A follow-up study of 29 cases	6
Stoelinga & Bronkhorst, 1988	The incidence, multiple presentation and recurrence of aggressive cysts of the jaws	6
Oikarinen, 1990	Keratocyst recurrences at intervals of more than 10 years: case reports	2,6,7
Brøndum & Jensen, 1991	Recurrence of keratocysts and decompression treatment. A long-term follow-up of forty-four cases	1,6
Crowley <i>et al.</i> , 1992	Odontogenic keratocyst: a clinical and histologic comparison of the parakeratin and orthokeratin variants	7,8,10
MacDonald-Jankowski, 1992	The involvement of the maxillary antrum by odontogenic keratocysts	6
Thomas <i>et al.</i> , 1992	The incredible odontogenic keratocyst	6
Jackson <i>et al.</i> , 1993	Penetration of the skull base by dissecting keratocyst	2,6
Pogrel, 1993	The use of liquid nitrogen cryotherapy in the management of locally aggressive bone lesions	6
Browne, 1994	Per[cyst]ent growth: the odontogenic keratocyst 40 years on	6
Cranin <i>et al.</i> , 1994	Novel method of treating large cysts of jaws in children	6
Meiselman, 1994	Surgical management of the odontogenic keratocyst: conservative approach	6
Anand <i>et al.</i> , 1995	Odontogenic keratocysts: a study of 50 patients	3,6
Nakamura <i>et al.</i> , 1995	A study of cysts in the oral region. Cysts of the jaw	6
Pogrel, 1995	The management of lesion of the jaws with liquid nitrogen cryotherapy	6
Salmassy & Pogrel, 1995	Liquid nitrogen cryosurgery and immediate bone grafting in the management of aggressive primary jaw lesions	6,9
El-Hajj & Anneroth, 1996	Odontogenic keratocysts – a retrospective clinical and histologic study	1,3,4,6,7
Marker <i>et al.</i> , 1996	Treatment of large odontogenic keratocysts by descompression and later cystectomy.	6,8

Meara <i>et al.</i> , 1996	Odontogenic keratocysts in the pediatric population	4,6
Dammer <i>et al.</i> , 1997	Conservative or radical treatment of keratocysts: a retrospective review	4,6,7,8,10
Moody <i>et al.</i> , 1997	Odontogenic keratocyst	2,6
Bataineh & Al Qudah, 1998	Treatment of mandibular odontogenic keratocysts	6,8,10
Blanchaert & Ord, 1998	Vertical ramus compartment resection of the mandible for deeply invasive tumor	2,6
Chow, 1998	Odontogenic keratocyst. A clinical experience in Singapore	1,6,8
Garlock <i>et al.</i> , 1998	The odontogenic keratocyst: a potential endodontic misdiagnosis	6,7
Hsun-Tau, 1998	A clinical experience in Singapore	6,7,8
Meara <i>et al.</i> , 1998	The odontogenic keratocyst: a 20-year clinicopathologic review	4,6
Blanas <i>et al.</i> , 2000	Systematic review of the treatment and prognosis of the odontogenic keratocyst	4,6,9
Lam & Chan, 2000	Odontogenic Keratocysts: A Clinicopathological Study in Hong Kong	1,3,7,8,9,10
Oda <i>et al.</i> , 2000	Odontogenic keratocyst: the Northwestern USA experience	6
Myoung <i>et al.</i> , 2001	Odontogenic keratocyst: Review of 256 cases for recurrence and clinicopathologic parameters	6,7,8
Schmidt & Pogrel, 2001	The use of liquid nitrogen cryotherapy in the management of odontogenic keratocysts	1,6
Stoelinga, 2001	Long-term follow-up according to a defined protocol	4,6
Bsoul <i>et al.</i> , 2002	Odontogenic keratocyst	6
Nakamura <i>et al.</i> , 2002	Marsupialization for odontogenic keratocyst: long-term follow-up analysis of the effects and changes in growth characteristics	1,4,6
Sortino & Buscemi, 2002	Clinical-statistic survey regarding odontogenic keratocysts in a sample of population in Eastern Sicily	6
Zhao <i>et al.</i> , 2002	Treatment of odontogenic keratocyst: a follow-up of 255 Chinese patients	6
August <i>et al.</i> , 2003	Dedifferentiation of odontogenic keratocyst epithelium after cyst decompression	6
Bell & Dierks, 2003	Treatment options for the recurrent odontogenic keratocyst	6
Ghali & Connor, 2003	Surgical management of the odontogenic keratocyst	6
Pogrel, 2003	Decompression and marsupialization as a treatment for the odontogenic keratocyst	6
Stoelinga, 2003	Excision of the overlying, attached mucosa, in conjunction with cyst enucleation and treatment of the bony defect with Carnoy solution	6
Chapelle <i>et al.</i> , 2004	Rational approach to diagnosis and treatment of ameloblastomas and odontogenic keratocysts	1,6,8
Enislidis <i>et al.</i> , 2004	Conservative treatment of large cystic lesions of the mandible: a prospective study of the effect of decompression.	1,6,9
Kerr <i>et al.</i> , 2004	Midline maxillary odontogenic keratocyst	2,6
Lipovec & Hren, 2004	Keratocysts in the jaws	6
Pippi & Vitolo, 2004	A clinical radiographic and histologic revaluation of a 10 years sample of surgically treated cysts of the jaws, with special emphasis on keratocysts	6,8
Pogrel & Jordan, 2004	Marsupialization as a definitive treatment for the odontogenic keratocyst	1,6,8,10



Vicente-Barrero <i>et al.</i> , 2004	Cartilage in the walls of odontogenic keratocyst.	2,6,7,8,10
Boyne <i>et al.</i> , 2005	The multifocal nature of odontogenic keratocysts	2,6
Jung <i>et al.</i> , 2005	Decompression of large odontogenic keratocysts of the mandible.	2,6
Auluck & Pai, 2006	Treatment of recurrent odontogenic keratocyst: a known but forgotten point	6
Chaisuparat <i>et al.</i> , 2006	Primary intraosseous odontogenic carcinoma arising in an odontogenic cyst or de novo: a clinicopathologic study of six new cases	6
Chirapathomsakul <i>et al.</i> , 2006	A review of odontogenic keratocyst and the behaviour of recurrences	1,6,7,8,9
Maurette <i>et al.</i> , 2006	Conservative treatment protoc of odontogenic keratocyst: a preliminary study	1,6
Meningaud <i>et al.</i> , 2006	Odontogenic cysts: a clinical study of 695 cases	3,4,6,7,9,10
Vencio <i>et al.</i> , 2006	Odontogenic keratocyst in maxillary sinus with invasive behaviour	2,6,7,8,10
Habibi <i>et al.</i> , 2007	Keratocystic odontogenic tumor: a 10-year retrospective study of 83 cases in an Iranian population	4,7,8,9,10
Kolokythas <i>et al.</i> , 2007	Odontogenic keratocyst: to decompress or not to decompress? A comparative study of decompression and enucleation versus resection/peripheral ostectomy	6,8
Mozaffari <i>et al.</i> , 2007	Odontogenic keratocyst with a misleading clinical and radiologic appearance	2,6
Shirani <i>et al.</i> , 2007	Immediate reconstruction of a large mandibular defect of locally invasive benign lesions (a new method)	1,2,6
Tan <i>et al.</i> , 2007	Effects of mandibular odontogenic keratocyst surgery and removable partial prostheses on masticatory performance	1,6,7,8,10
Gonzáles-Alva <i>et al.</i> , 2008	Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective study of 183 cases	7,8,10
Madras & Lapointe, 2008	Keratocystic odontogenic tumour: reclassification of the odontogenic keratocyst from cyst to tumour.	1,7,8,9
Tolstunov & Treasure, 2008	Surgical treatment algorithm for odontogenic keratocyst: combined treatment of odontogenic keratocyst and mandibular defect with marsupialization, enucleation, iliac crest bone graft, and dental implants	2
Yagyuu <i>et al.</i> , 2008	Recurrence of keratocystic odontogenic tumor: clinicopathological features and immunohistochemical study of the Hedgehog signaling pathway	6
Erylmaz <i>et al.</i> , 2009	Odontogenic keratocyst: an unusual location and review of the literature	2,6
Godhi & Kukreja, 2009	Keratocystic odontogenic tumor: a review	6
Kuroyanagi <i>et al.</i> , 2009	Prognostic factors for keratocystic odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): analysis of clinico-pathologic and immunohistochemical findings in cysts treated by enucleation	6
Almeida <i>et al.</i> , 2010	Conservative approach to the treatment of keratocystic odontogenic tumor.	2
Bande <i>et al.</i> , 2010	Prevalence, treatment and recurrence of odontogenic keratocyst in Central India	6,7
Boffano <i>et al.</i> , 2010	Keratocystic odontogenic tumor (odontogenic keratocyst): preliminary retrospective review of epidemiologic, clinical, and radiologic features of 261 lesions from University of Turin.	6,7,8,10

Gosau <i>et al.</i> , 2010	Two modifications in the treatment of keratocystic odontogenic tumors (KCOT) and the use of <i>Carnoy's</i> solution (CS)—a retrospective study lasting between 2 and 10 years.	6,9
Pitak-Arnnop <i>et al.</i> , 2010a	Enucleation of keratocystic odontogenic tumours: study interpretation, technical refinement and future research	6
Pitak-Arnnop <i>et al.</i> , 2010b	Management of odontogenic keratocysts of the jaws: a ten-year experience with 120 consecutive lesions.	3,6,7,10
Semi <i>et al.</i> , 2010	Surgical management of recurrent odontogenic keratocyst.	2,6
Zhao <i>et al.</i> , 2010	Computed densitometry of panoramic radiographs in evaluation of bone healing after enucleation of mandibular odontogenic keratocysts.	7,8
Anavi <i>et al.</i> , 2011	Decompression of odontogenic cystic lesions: clinical long-term study of 73 cases.	4,6,8,10
Apajalahti <i>et al.</i> , 2011	Computerized tomography findings and recurrence of keratocystic odontogenic tumor of the mandible and maxillofacial region in a series of 46 patients.	1,6,7
Houpis <i>et al.</i> , 2011	Unusual odontogenic keratocyst of the maxillary sinus.	2,6
Iwai <i>et al.</i> , 2011	Use of methylene blue for precise peripheral ostectomy of keratocystic odontogenic tumour.	2
Jattan <i>et al.</i> , 2011	A case series of odontogenic keratocysts from a New Zealand population over a 20-year period.	6
Leite <i>et al.</i> , 2011	Odontogenic keratocystic tumor: A clinical and Histopathologic Retrospective Study Based on the New WHO Classification.	4,7,8,10
MacDonald-Jankowski, 2011	Keratocystic odontogenic tumour: systematic review.	7,8,10
Mello <i>et al.</i> , 2011	Keratocyst odontogenic tumour: an experience in the Northeast of Brazil	4,7
Nishikawa <i>et al.</i> , 2011	Orthodontic treatment of deep impacted teeth in multiple keratocystic odontogenic tumor.	2
O'Neill & Al-Hezaimi, 2011	Identification of an odontogenic keratocyst and treatment with guided tissue regeneration: case report.	2,6
Schussel <i>et al.</i> , 2011	Retrospective study of 25 cases of keratocystic odontogenic tumor: epidemiology and treatment.	6,7
Tonietto <i>et al.</i> , 2011	Enucleation and Liquid Nitrogen Cryotherapy in the Treatment of Keratocystic Odontogenic Tumors: A Case Series.	1,2,6
Yang <i>et al.</i> , 2011	A retrospective study of 220 cases of keratocystic odontogenic tumor (KCOT) in 181 patients.	4,6,7,8
Zhao <i>et al.</i> , 2011	Changes in bone density and cyst volume after marsupialization of mandibular odontogenic keratocysts (keratocystic odontogenic tumors)	4,10
Cottom <i>et al.</i> , 2012	Histopathological features that predict the recurrence of odontogenic keratocysts	6,7,8
Diniz <i>et al.</i> , 2012	miR-15a/16-1 influences BCL2 expression in keratocystic odontogenic tumors.	6,7
Güler <i>et al.</i> , 2012	Conservative management of keratocystic odontogenic tumors of jaws.	3,6,7,8,9,10
Johnson <i>et al.</i> , 2012	Management and recurrence of keratocystic odontogenic tumor: a systematic review.	4,6,7

Koçak-Berberoglu <i>et al.</i> , 2012	Three-dimensional cone-beam computed tomography for diagnosis of keratocystic odontogenic tumours; Evaluation of four cases.	1,6,7,8
Kubota <i>et al.</i> , 2012	Effects of the patient's age and the size of the primary lesion on the speed of shrinkage after marsupialisation of keratocystic odontogenic tumours, dentigerous cysts, and radicular cysts.	6,7,8,10
Lizio <i>et al.</i> , 2012	Volume reduction of cystic lesions after surgical decompression: a computerised three-dimensional computed tomographic evaluation.	1,6,7,8,10
Manor <i>et al.</i> , 2012	Cystic lesions of the jaws – A clinicopathological study of 322 cases and review of the literature.	1,6,7
Rossi <i>et al.</i> , 2012	Combined treatment of odontogenic keratocysts: initial marsupialization and successive enucleation with peripheral ostectomy plus Carnoy's solution application. A five-year follow-up experience.	2
Scartezini <i>et al.</i> , 2012	Diagnostic and treatment features of keratocystic odontogenic tumors.	2,6
Selvi <i>et al.</i> , 2012	Keratocystic odontogenic tumors: predictive factors of recurrence by Ki-67 and AgNOR labelling.	1,7,10
Shudou, 2012	Marsupialisation for keratocystic odontogenic tumours in the mandible: longitudinal image analysis of tumour size using 3D visualized CT scans.	6
Sinvanmalai <i>et al.</i> , 2012	Carnoy's solution in the management of odontogenic keratocyst	2
Tabrizi <i>et al.</i> , 2012	Marsupialization as a treatment option for the odontogenic keratocyst.	6
Titinchi & Nortje, 2012	Keratocystic odontogenic tumor: a recurrence analysis of clinical and radiographic parameters.	1,4,6,7
Zhao <i>et al.</i> , 2012	Changes in Bone Density and Cyst Volume After Marsupialization of Mandibular Odontogenic Keratocysts (Keratocystic Odontogenic Tumors).	7
Zhou, 2012	Secondary Healing After Removal of Large Keratocystic Odontogenic Tumor in the Mandible: Enucleation Followed by Open Packing of Iodoform Gauze.	6
Finkelstein <i>et al.</i> , 2013	Keratocystic odontogenic tumor: a retrospective analysis of genetic, immunohistochemical and therapeutic features. Proposal of a multicenter clinical survey tool	7,8
Matsuzaki <i>et al.</i> , 2013	Case series: conditions inhibiting eruption of permanent first molars.	6,7,8
Sansare <i>et al.</i> , 2013	Keratocystic odontogenic tumor: systematic review with analysis of 72 additional cases from Mumbai, India.	4,7,8
Simiyu <i>et al.</i> , 2013	Keratocystic odontogenic tumours of the jaws and associated pathologies: A 10-year clinicopathologic audit in a referral teaching hospital in Kenya.	4,6,8
Singh <i>et al.</i> , 2013	Are all Odontogenic Keratocysts Keratocystic Odontogenic Tumors? Correlation between Imaging Features and Epithelial Cell Proliferation	6

Tabela 6 – Lista de artigos excluídos da análise final e critérios de exclusão aplicados